FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926

# THÈSE

N°.....

POUR

## LE DOCTORAT EN MÉDECINE

**(DIPLOME D'ÉTAT)**

PRÉSENTÉE PAR

WILLIAM-MARC GOZLAN

Né à Constantine, le 20 Janvier 1901

---

# DOSAGE ET VARIATIONS

DE

# LA TRYPSINE

## DANS LE SUC DUODÉNAL

### prélevé par tubage, à l'état normal et pathologique

---

*Président :* M. ROGER, *Professeur*

---

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—

1926

**LE DOYEN. . . . . M. ROGER.**

## I. — PROFESSEURS

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | NICOLAS |
| Anatomie médico-chirurgicale | CUNÉO. |
| Physiologie | ROGER |
| Physique médicale | STROHL. |
| Chimie organique et chimie générale | DESGREZ. |
| Bactériologie | N... |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale | BRUMPT. |
| Pathologie et thérapeutique générales | Marcel LABBÉ. |
| Pathologie médicale | SICARD. |
| Pathologie chirurgicale | LECENE. |
| Anatomie pathologique | ROUSSY. |
| Histologie | PRENANT. |
| Pharmacologie et matière médicale | N... |
| Thérapeutique | CARNOT. |
| Hygiène | Léon BERNARD. |
| Médecine légale | BALTHAZARD. |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | MÉNÉTRIER. |
| Pathologie expérimentale et comparée | N .. |
| Clinique médicale | GILBERT.<br>BEZANÇON.<br>ACHARD.<br>WIDAL. |
| Hygiène et clinique de la première enfance | MARFAN. |
| Clinique des maladies des enfants | NOBÉCOURT. |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale | H. CLAUDE. |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | JEANSELME. |
| Clinique des maladies du système nerveux | GUILLAIN |
| Clinique des maladies infectieuses | TEISSIER. |
| Clinique chirurgicale | DELBET<br>HARTMANN.<br>LEJARS.<br>GOSSET. |
| Clinique ophtalmologique | TERRIEN. |
| Clinique urologique | LEGUEU. |
| Clinique d'accouchements | COUVELAIRE.<br>BRINDEAU.<br>JEANNIN. |
| Clinique gynécologique | J.-L FAURE. |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | OMBRÉDANNE. |
| Clinique thérapeutique médicale | VAQUEZ. |
| Clinique oto-rhino-laryngologique | SEBILEAU. |
| Clinique thérapeutique chirurgicale | DUVAL. |
| Clinique propédeutique | SERGENT. |
| Professeur sans chaire | ROUVIÈRE. |

## II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

| MM | |
|---|---|
| RAMI . . . . | Pathologie médicale |
| GLAVE. . . . | Pathologie chirurgicale. |
| BERTIN . . | Pathologie médicale. |
| SSET. . . . . | Pathologie chirurgicale |
| UDOUIN. . . | Pathologie médicale. |
| NET . . . . . | Physiologie. |
| ANCHETIÈRE. | Chimie biologique. |
| ANCA . . . . | Histologie. |
| ULÉ. . . . . | Pathologie médicale. |
| SQUET. . . . | Pharmacologie et matière médicale. |
| DENAT . . . . | Pathologie chirurgicale. |
| AMPY. . . . | Histologie. |
| IRAY. . . . . | Pathologie médicale. |
| ERC. . . . . | Pathologie médicale. |
| BRÉ. . . . . | Hygiène. |
| le JONG. . . . | Anatomie pathologique. |
| VOIR . . . . | Médecine légale. |
| ALLE . . . . | Obstétrique. |
| SSINGER. . . | Pathologie médicale. |
| IX. . . . . | Pathologie médicale. |
| RNIER. . . . | Pathologie expérimentale. |
| RVIER. . . . | Pathologie médicale. |
| ITZ-BOYER. . | Urologie. |

| MM. | |
|---|---|
| HOVELACQUE. . | Anatomie. |
| JOYEUX . . . . | Parasitologie. |
| LABBÉ (Henri). . | Chimie biologique. |
| LARDENNOIS. . . | Pathologie chirurgicale. |
| LE LORIER. . . . | Obstétrique. |
| LEMAITRE. . . . | Oto-rhino-laryngologie. |
| LEMIERRE. . . . | Pathologie médicale. |
| LÉVY-SOLAL. . . | Obstétrique. |
| LHERMITTE. . . | Pathologie mentale. |
| LIAN. . . . . | Pathologie médicale. |
| MATHIEU. . . . | Pathologie chirurgicale. |
| METZGER. . . . | Obstétrique. |
| MOCQUOT. . . . | Pathologie chirurgicale. |
| MONDOR. . . . | Pathologie chirurgicale. |
| MOURE. . . . . | Pathologie chirurgicale. |
| MULON. . . . . | Histologie. |
| PHILIBERT. . . | Bactériologie. |
| RIBIERRE . . . | Pathologie médicale. |
| RICHET Fils. . . | Physiologie. |
| TANON. . . . . | Pathologie médicale. |
| VAUDESCAL. . . | Obstétrique |
| VERNE. . . . . | Histologie. |
| VILLARET. . . . | Pathologie médicale. |

## III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

### pour le service des examens

| MM. | |
|---|---|
| UGEROT. . . . | Pathologie médicale. |
| ÉNIOT. . . . . | Obstétrique. |

| MM. | |
|---|---|
| RETTERER. . . . | Histologie. |

## IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

### à titre permanent

| MM. | | MM. | |
|---|---|---|---|
| AUVRAY . . . . | Clinique chirurgicale. | LÉRI. . . . . | Clinique médicale. |
| CHEVASSU. . . . | Clinique chirurgicale. | LŒPER. . . . . | Clinique médicale. |
| LAIGNEL-LAVASTINE. . | Clinique médicale. | PROUST . . . . . | Clinique chirurgical |
| LEREBOULLET. . | Clinique médicale infantile. | RATHERY . . . . | Clinique médicale. |
| | | SCHWARTZ . . . | Clinique chirurgical |

## V. — CHARGES DE COURS

| | |
|---|---|
| MM. MAUCLAIRE, agrégé. . . . | Chargé du cours de chirurgie orthopédiq chez l'adulte pour les accidentés du trava les mutilés de guerre et les infirmes adu tes. |
| FREY . . . . . | Stomatologie. |
| CHAILLEY-BERT . . . . . | Éducation physique. |
| LEDOUX-LEBARD . . . . . | Radiologie clinique. |

---

*Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions ém dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propre leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

---

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Faible hommage de mon affection et de toute ma reconnaissance pour leur inoubliable bonté.*

A MA GRAND'MÈRE

A TOUS LES MIENS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur ROGER

Professeur a la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur

*Hommage très respectueux.*

A MON MAITRE LE DOCTEUR CHIRAY

Médecin des Hôpitaux
Professeur agrégé a la Faculté de Médecine

*Qui nous a inspiré ce travail et nous a aidé de ses conseils.*
*Témoignage de bien sincère reconnaissance et de profonde admiration.*

AU DOCTEUR J. LEBON

Ex-Interne des Hôpitaux de Paris
Médecin des Hôpitaux d'Alger

*Qui fut pour nous un guide avisé et un ami sincère.*
*Vifs remerciements.*

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS
ET D'ALGER

A MES AMIS

# Introduction

De toutes les découvertes médicales modernes, le tubage duodénal est certainement une des plus marquantes et celle qui a le plus contribué à éclaircir la pathologie gastro-intestinale, souvent si obscure.

Nul n'ignore, à l'heure actuelle, les services inestimables rendus par cette nouvelle méthode et la précision qu'elle permet d'apporter dans le diagnostic des affections vésiculo-cholédociennes.

Une telle précision n'a pas encore pu être obtenue dans l'exploration de la sécrétion externe du pancréas.

Le duodénum recevant, à la fois, les sécrétions hépatiques et pancréatiques, de nombreux auteurs ont pensé, à juste titre, que l'on pouvait trouver des méthodes analogues pour l'exploration de l'un et l'autre organe.

L'exploration du pancréas s'est montrée beaucoup plus difficile et les résultats obtenus jusqu'à présent ne permettent, que dans de rares cas, un diagnostic précis.

Nous avons voulu, dans ce travail, montrer les nombreux facteurs qui sont susceptibles de fausser les résultats de cette exploration et qui la rendent souvent si délicate à interpréter.

Nous avons fixé les moyens qui nous paraissent capables d'éliminer le plus possible ces facteurs et avons indiqué certaines précautions essentielles sans lesquelles les résultats obtenus pourraient être entachés de graves erreurs.

Nous avons particulièrement insisté sur la nécessité d'exciter le pancréas, et après avoir passé en revue les dif-

férents excitants que l'on a proposés, avons indiqué ceux qui nous paraissaient les meilleurs.

Des trois ferments pancréatiques : la lipase, la trypsine et l'amylase, les deux premiers seuls sont susceptibles de donner des renseignements sur la valeur du pancréas.

Nous avons étudié tout spécialement la trypsine, tandis que le docteur Lebon s'occupait plus particulièrement de la lipase.

Notre travail sera donc le complément nécessaire du mémoire que le docteur Lebon va publier tout prochainement.

CHAPITRE PREMIER

# Méthodes anciennes d'évaluation de la valeur de la Sécrétion Pancréatique

Depuis de nombreuses années, les auteurs ont essayé de trouver des procédés d'évaluation de la valeur de la sécrétion pancréatique, car ils s'étaient rendu compte des services inestimables que l'on pourrait tirer de ces moyens d'investigation, non seulement dans les affections du pancréas, mais aussi dans celles du tube digestif en général.

Parmi toutes les méthodes qui ont été proposées, les méthodes coprologiques sont certainement celles auxquelles on a attribué le plus de valeur et qui furent, pendant une longue période, l'objet de nombreuses communications.

Préconisée par Frédéric Müller, Schmidt, Lynch, puis R. Gaultier en France, cette méthode fut complétée par les travaux de Goiffon, Enriquez, Labbé et bien d'autres.

Nous allons rapidement résumer les épreuves les plus employées et nous n'aurons guère de peine à montrer

l'imprécision extrême et les nombreuses erreurs que présentent leurs résultats, ce qui les rend presque inutilisables lorsqu'il s'agit de diagnostiquer une insuffisance des ferments pancréatiques.

Régimes d'épreuve. — Les auteurs ne sont pas d'accord sur le régime auquel il est nécessaire de soumettre le malade avant l'examen coprologique.

Le régime proposé par Schmidt et modifié un peu par Roux et Riva, se compose ainsi :

Le matin : un potage, prendre deux cuillerées à soupe, rasées au couteau, mais bien pleines de farine de gruau, les délayer dans un quart de litre d'eau et les verser dans un quart de litre de lait bouillant. Laisser cuire 10 minutes. Ajouter 10 grammes de beurre, sucer ou saler à volonté.

A midi : 125 grammes de viande de bœuf, finement hâchée en gâteau aplati, la faire frire dans 20 grammes de beurre fondu très chaud pendant une minute à peine (l'intérieur de la viande doit rester rouge).

250 grammes de purée de pommes de terre au lait avec 10 grammes de beurre.

50 grammes de biscottes;

1/2 litre de lait en boisson.

R. Gaultier propose un repas ainsi constitué :

Pain blanc : 100 grammes;

Viande de bœuf : 60 grammes;

Beurre : 15 à 30 grammes;

Lait : 300 à 500 grammes;

Pommes de terre : 100 grammes.

De nombreux auteurs proposèrent des régimes, s'éloignant plus ou moins de ces régimes types.

A l'aide de cachets de carmin ou de charbon, que l'on fait absorber au début et à la fin du régime et que l'on retrouve dans les matières, on peut fixer les selles correspondant à ces repas.

La méthode coprologique peut se diviser en trois parties distinctes :

1° L'examen macroscopique des selles;
2° L'examen microscopique;
3° La recherche et le dosage des fermentś.

### 1° Examen macroscopique des selles

En cas d'insuffisance pancréatique le transit intestinal se fait en un temps plus court que normalement; les selles sont assez fréquentes; chaque selle est énorme, pâteuse, cohérente, bien liée, homogène; elles sont fétides, plus ou moins décolorées, d'aspect moiré, ont une réaction alcaline et un poids sec assez élevé. On peut y voir, quelquefois, à l'œil nu, des fibres musculaires, des grains d'amidon et des plaques de graisses.

### 2° Examen microscopique des selles

Cet examen peut porter sur les hydrates de carbone, soit sur les graisses, soit sur les albuminoïdes. Nous ne nous occuperons que de ces derniers, puisque seule l'insuffisance typtique nous intéresse dans ce travail.

a) *Fibres musculaires.* — Normalement les selles contiennent toujours des fibres musculaires et c'est lorsque leur nombre est considérablement augmenté que l'on peut parler d'insuffisance pancréatique; encore faut-il que la traversée digestive n'ait pas lieu trop rapidement.

b) *Noyaux musculaires.* — Sous le nom de nucléus-test Schmidt a proposé une méthode d'évaluation de l'insuffisance pancréatique.

Le suc pancréatique aurait seul la propriété de digérer les noyaux cellulaires. Schmidt enclave des petits fragments de tissu musculaire dans des sachets de gaze et les fait avaler aux malades. On retrouve ces fragments dans les selles et après dissociation et coloration au bleu de méthylène, on peut facilement retrouver les noyaux non digérés.

Marcel Labbé, J.-Ch. Roux et Einhorn ont repris cette méthode qu'ils ont un peu modifiée et à laquelle ils attribuent quelque valeur.

### 3° Recherche et dosage des ferments dans les selles

On peut envisager cette recherche à deux points de vue : soit fixer la quantité de ferments contenue dans une selle, et, dans ce cas, on examine la selle telle qu'elle a été émise, soit essayer de mesurer la totalité des ferments secrétés par 24 heures, et dans ce cas il est nécessaire de purger le malade. Enriquez, Amblard et Binet donnent 40 grammes de sulfate de soude le matin à jeun. Ils font déféquer le malade dans un seau contenant de la glace; ils ajoutent suffisamment d'eau aux matières délayées,

pour les amener au volume de un ou deux litres; ils ne tiennent compte que de l'évacuation due à la purge pendant 12 heures.

*Dosage de la trypsine dans les selles.* — On peut doser la trypsine à l'aide de tubes de Mett, mais ce procédé ne permet que des évaluations si approximatives que les résultats sont inutilisables pratiquement.

Mandelbaum, J.-Ch. Roux et Savignac font agir des gouttes de dilution de plus en plus grandes de selles sur des plaques de Petri contenant un mélange de gélose à 2 p. 100 et de lait, et ils dosent l'activité tryptique des fèces d'après le nombre de gouttelettes qui ont rendu transparente la plaque de gélose.

Schlecht fait agir les gouttes de selles diluées sur du sérum de cheval coagulé en boîtes de Petri.

Goiffon dose à l'aide de soude décinormale les acides aminés, dégagés par l'action de la trypsine fécale sur une solution de fibrine.

De nombreuses méthodes, généralement dérivées de celles que nous venons de citer, ont été proposées sans paraître apporter un perfectionnement dans ces recherches.

### Critique des méthodes coprologiques

Nous avons volontairement résumé et condensé le plus possible cet exposé des méthodes coprologiques; mais ces quelques notions, que l'on pourra facilement compléter dans les manuels de coprologie, nous suffiront à prouver combien ces méthodes, qui peuvent, dans certains cas, rendre d'inestimables services, sont impuissantes lorsqu'il s'agit de prouver l'insuffisance de tel ou tel fer-

ment digestif et plus spécialement l'insuffisance des ferments pancréatiques.

De nombreuses raisons nous font renoncer à ce mode d'investigation.

En premier lieu nous rappelerons que l'état des selles dépend, pour une grande part, de la rapidité du transit intestinal. On peut, en cas d'un péristaltisme intestinal exagéré, conclure à une insuffisance pancréatique, en constatant dans les selles de nombreux débris alimentaires, tandis que cette secrétion est absolument normale. Marcel Labbé et J.-Ch. Roux ont bien insisté sur la valeur qu'il faut attacher à la plus ou moins grande rapidité du transit intestinal; cette relativité des conclusions de l'examen coprologique constitue un défaut essentiel de cette méthode.

Une autre cause d'erreur, qui est encore plus considérable, est l'action bactérienne sur les produits de la digestion. On sait quelle est la richesse de la faune bactérienne intestinale et combien son action peut modifier la composition des matières que l'on a à observer. Les bactéries concourent à la digestion, elles forment des ferments analogues à ceux sécrétés par le tube digestif et qui peuvent remplacer ces ferments lorsqu'ils font défaut. « Mais l'action microbienne ne s'arrête pas là; la désagrégation qu'elle opère est poussée beaucoup plus loin, aux dépens non seulement des matières digérées par les bactéries même, mais aussi des substances, déjà préparées par un des sucs digestifs propres et que l'organisme ne pourra donc plus utiliser. »

A cette action bactérienne nous ajouterons l'action

considérable dues aux fermentations qui modifient le milieu intestinal surtout aux dépens des hydrates de carbone, et celle, plus importante pour nous, des putréfactions, qui se font aux dépens des matières albuminoïdes, venant de l'alimentation et non résorbées, et également aux dépens de la sécrétion de la muqueuse elle-même.

Nous rappelerons également la fréquence et l'abondance des protozoaires intestinaux qui concourent également pour une grande part à la modification du milieu.

Mc. Clure et ses collaborateurs ont suivi plusieurs cas très nets de pancréatite chronique soumis pendant plusieurs jours au repas d'épreuve de Schmidt, et dont les selles donnaient constamment un examen négatif.

Mc Clure, Vincent et Pratt, après avoir pratiqué l'ablation du pancréas chez des chiens, constatent, à l'examen coprologique, que ces animaux ont utilisé un pourcentage considérable des aliments ingérés.

Nous insisterons aussi sur les modifications profondes que peut subir le bol fœcal lorsqu'il se trouve mêlé à des produits inflammatoires secrétés par la muqueuse intestinale.

Quant au dosage des ferments dans les selles, on conçoit facilement qu'il est d'une application pratique très difficile, sinon impossible. Les ferments pancréatiques, qui sont si sensibles à toute modification chimique du milieu où ils se trouvent, ont subi successivement l'influence de tous les facteurs dont nous venons de parler, ils se sont trouvés mélangés à beaucoup d'autres ferments et il nous semble bien chimérique de vouloir les retrouver, les individualiser et les doser à leur sortie du tube digestif.

D'ailleurs Goiffon, dans son livre de coprologie, écrit ceci à propos du dosage de la trypsine : « Il n'existe pas, à notre avis, de dosage commode de la trypsine dans les selles. Toutes les méthodes qui emploient la solution de caséine comme témoin pèchent en ce sens que l'érepsine intestinale est également capable de digérer la caséine. D'autre part, la nécessité où l'on se trouve d'employer des fèces diluées et non filtrées, car la filtration retient les ferments, restreint le nombre des méthodes utilisables. »

Il nous semble qu'il est inutile d'insister davantage sur cette imprécision et ces nombreuses causes d'erreur des méthodes coprologiques pour nous permettre de les abandonner définitivement lorsqu'il s'agit de diagnostiquer une insuffisance des ferments du pancréas.

Nous ne ferons que citer pour mémoire les autres méthodes d'évaluation de l'activité pancréatique, qui furent proposées avant le tubage duodénal, aucune d'elles n'ayant encore fourni de résultats applicables à la clinique courante.

La plupart de ces méthodes sont basées, soit sur la décomposition de certains corps chimiques, dont les produits de dédoublement se retrouvent dans les urines, soit sur l'enrobage de certaines substances, servant d'indicateurs, dans des capsules faites avec des matières organiques digérables seulement par le suc pancréatique.

1° Epreuve du salol (Sahli)

La lipase dédoublerait le salol en phénol et acide salicylique que l'on retrouverait dans l'urine à l'aide de perchlorure de fer.

2° L'Iodoforme (Roger et Thaon)

Se dédoublerait en présence du suc pancréatique et on pourrait retrouver l'iode sous forme d'iodure dans les urines.

3° Epreuve du glucoïde (Sahli)

Des capsules de gélatine durcies par les vapeurs de formol résisteraient 8 à 12 heures à la digestion gastrique et seraient rapidement dissoutes par le suc pancréatique. Des indicateurs colorés (bleu de méthylène, salol, iodoforme, etc...) enfermés dans ces capsules, permettent de constater leur digestion. Carnot a remplacé les capsules de gélatine par des capsules de cire.

4° Recherche dans le sang et les urines des ferments pancréatiques

Clerc, Lœper et Rathery ont montré que « l'amylaséinie et l'amylasurie semblent être, à l'oblitération du Wirsung, ce que l'ictère et la cholémie sont à l'oblitération du cholédoque ». Ces auteurs ont cru pouvoir tirer de ce fait et par la seule recherche de l'amylase sanguine et urinaire un moyen d'estimation de la rétention des ferments pancréatiques.

On a beaucoup discuté la valeur de la *réaction de Cammidge*, qui est une méthode très compliquée, basée sur la formation de cristaux spéciaux dans l'urine des sujets que l'on suppose atteints d'une maladie du pancréas; cette méthode, préconisée par Mayo-Robson, a été très discutée par Grimbert et Bernier.

Nous ne ferons que citer les épreuves de l'indicanurie, de la lipurie, de la pentosurie et celle des hémoconies.

Toutes ces méthodes sont actuellement abandonnées par tout le monde et par leurs auteurs même. Leur imprécision extrême en font aujourd'hui de simples curiosités de physiologie. Nous n'insistons donc pas sur ces critiques et passons rapidement aux méthodes nouvelles d'estimation de la secrétion pancréatique proposées depuis la merveilleuse découverte du tubage duodénal.

CHAPITRE II

# Méthode nouvelle d'évaluation de la valeur de la Sécrétion Pancréatique

### Le tubage duodénal
### Ses avantages — Ses inconvénients

Dès que la pratique du tubage duodénal fut admise et employée par un grand nombre de médecins, l'idée vint à de nombreux auteurs d'aller puiser dans le duodénum même la secrétion du pancréas et de doser l'activité des ferments de cette glande dans le liquide ainsi retiré. On s'aperçut immédiatement, et à juste titre, des avantages considérables que présentait cette nouvelle méthode.

En effet, on peut, grâce à la sonde d'Einhorn, aller puiser le suc pancréatique à sa sortie même du canal de Wirsung, alors qu'il n'a été souillé par aucune substance et qu'il a encore toute son activité; on peut suivre de minute en minute sa sécrétion et analyser son rythme et ses variations; enfin on peut exciter cette secrétion en injectant « in situ » des liquides judicieusement choisis.

Dans l'examen de ce suc pancréatique, on n'est gêné ni par l'activité microbienne, car on sait que le duodénum est un milieu normalement presque aseptique, ni par les fermentations, ni par des putréfactions.

Les dosages des ferments sont absolument indépendants du péristaltisme intestinal et de l'alimentation du sujet examiné, puisque, comme nous le verrons, les examens sont faits à jeun.

Enfin l'intubation duodénale est une méthode si facile à employer que l'on peut et que l'on doit même recommencer de nombreux dosages avant de conclure à une insuffisance pancréatique.

Nous ne cacherons pas cependant que cette méthode présente quelques inconvénients qui peuvent fausser les résultats et que faute d'y prendre garde, on s'exposerait à des erreurs grossières de diagnostic.

Nous parlerons dans un prochain chapitre des variations physiologiques de la secrétion pancréatique.

Nous voulons simplement ici attirer l'attention sur les grosses erreurs que l'on peut commettre si l'on ne considère pas la dilution et les modifications que peuvent faire subir aux ferments les autres sécrétions qui arrivent dans le duodénum.

Le duodénum est un carrefour où viennent se déverser les secrétions gastriques, hépatiques, duodénales et pancréatiques. Il suffit qu'une des trois premières secrétions soit plus abondante que normalement, pour que les ferments pancréatiques soient beaucoup plus dilués et que l'expérimentateur, non averti, conclue à une insuffisance pancréatique chez un sujet pourtant absolument indemne de toute affection de cette glande.

Cette dilution explique la diminution de l'activité fermentaire que nous obtenons souvent après injection intra-duodénale d'acide chlorydrique, quoique cet acide soit un excitant physiologique de la secrétion pancréatique; mais il est aussi excitant de la secrétion intestinale et les ferments se trouvant ainsi très dilués donnent à l'examen une activité réduite.

C'est pour cette même raison que nous déconseillons de faire les recherches d'activité enzymiques dans les liquides duodénaux, obtenus après l'épreuve de Meltzer-Lyon.

On sait que cette épreuve consiste à injecter une solution de sulfate de magnésie à 33 p. 100 dans le duodénum et qu'il est presque universellement admis aujourd'hui que cette injection relâche le sphincter d'Oddi et fait contracter la vésicule biliaire, permettant d'obtenir une bile très foncée qui est dénommée bile vésiculaire ou bile B.

Cet afflux de bile vésiculaire dans le liquide duodénal dilue aussi beaucoup les ferments, et, malgré l'action stimulante des sels biliaires, dont nous allons parler plus loin, peut faire trouver, aux dosages, des chiffres nettement inférieurs.

A ces modifications de l'activité fermentaire dues à la dilution par les autres sécrétions qui se rencontrent dans le duodénum, il faut ajouter celles, non moins importantes, que subissent les ferments par l'action chimique directe de ces secrétions.

En effet on peut, lorsqu'on recueille le suc duodénal, le trouver souillé par du suc gastrique, qui se reconnaît à

un précipité blanchâtre que l'on trouve dans le liquide. Ces passages gastriques, quelquefois très fréquents, modifient beaucoup la composition du suc duodénal et peuvent faire varier considérablement les résultats obtenus.

Seul un suc absolument limpide et clair doit être employé pour l'évaluation de l'activité fermentaire.

La secrétion biliaire également, comme l'ont montré Chabrol et Besnard, est un modificateur de l'activité fermentaire. Ces auteurs, d'après leurs expériences, ont conclu à une excitation de l'activité fermentaire par les sels biliaires.

Ce fait nous fait renoncer, tout autant que la dilution par la bile, à toute recherche dans la bile B obtenue après épreuve de Meltzer-Lyon, et même dans toute bile anormalement foncée et que l'on considère généralement comme étant due à une contraction spontanée de la vésicule biliaire, par la seule excitation produite par la présence de la sonde dans le duodénum.

Enfin le duodénum, en plus de sa sécrétion intestinale propre, sécrète des mucosités qui viennent souvent souiller le liquide duodénal obtenu et qui, en fixant les ferments, peuvent être une grande gêne dans les dosages

En résumé, le suc pancréatique étant mêlé dans le duodénum aux secrétions gastriques, hépatiques, vésiculaires et duodénales, peut subir de la part de ces sécrétions des modifications importantes, soit par dilution, soit par action directe sur les ferments.

Nous verrons, dans un prochain chapitre, les moyens que nous avons pour diminuer le plus possible les chances d'erreurs dues à ces facteurs.

Il n'en reste pas moins vrai que le dosage des ferments pancréatiques par tubage duodénal est un progrès immense fait sur les anciennes méthodes d'évaluation de l'activité du pancréas et que, seul, il peut nous donner des résultats intéressants pour la clinique.

CHAPITRE III

## Historique du Tubage Duodénal

C'est au médecin américain Einhorn que nous devons la réalisation de la méthode du tubage duodénal, et la sonde qu'il proposa en 1909 est encore, presque sans aucune modification, celle qui est universellement employée.

Certes, ce n'est pas à Einhorn que revient l'idée du prélèvement direct du suc duodénal; Boas, en 1889 déjà, essayait, par des massages stomacaux, de faire refluer le suc duodénal dans l'estomac; en 1904, Boldyreff et Volhardt facilitaient ce reflux par l'absorption d'huile d'olive, qui a pour effet d'ouvrir le pylore. Weber put, grâce à cette méthode, déceler les bacilles typhiques et paratyphiques dans la bile de certains sujets porteurs de germes.

Mais ces moyens étaient trop grossiers et on tâcha bientôt de réaliser une instrumentation qui permette d'aller cueillir le suc duodénal dans le duodénum même sans qu'il y ait de mélange avec les liquides de l'estomac.

Après les essais infructueux de Hemmeter et Kühn, Einhorn réalisa la méthode d'intubation que nous employons actuellement. Dans ses premières recherches, en 1906, il faisait avaler à ses malades des perles de verre creusées qu'il chargeait de substances diverses : viande, catgut, thymus, arêtes de poisson, pommes de terre, graisse de mouton et il cherchait le degré de digestion de ces substances après avoir retrouvé les perles dans les selles. En 1908 il fixait ces perles à l'aide de fils de soie, ce qui permettait de les retirer par la bouche au bout d'un moment de digestion. Il remplaça ensuite ces perles par un godet métallique, mais le suc recueilli était très impur et en trop petite quantité; c'est pour éviter ces inconvénients qu'il réalisa, en 1909, la première sonde duodénale, long tube de caoutchouc terminé par une olive perforée, qu'il présenta à la Société de Médecine de l'Hôpital Allemand de New-York.

La simplicité et la commodité de cette nouvelle méthode d'investigation séduisirent rapidement de nombreux auteurs, qui firent sur le tubage duodénal des travaux importants.

Einhorn, après la mise au point de ce procédé, étudia les caractères biologiques du liquide duodénal, montra les services que sa méthode pouvait rendre dans le diagnostic des affections des voies biliaires, du foie et du pancréas, et préconisa le premier l'alimentation directe par voie duodénale. Après lui, de nombreux auteurs firent faire à cette nouvelle méthode des progrès importants. Parmi ceux-ci nous citerons les auteurs américains Gros,, Rehfuss, Jutte, Palefski, White; Vincent Lyon et

Meltzer, qui proposèrent l'épreuve de Meltzer-Lyon au sulfate de magnésie; Mc. Clure, Wettmore et Reynolds étudièrent les caractères biologiques du suc duodénal. En Allemagne, Bondi, Rothman-Manheim, Gorke, Kutch et de nombreux autres firent des communications très intéressantes sur les résultats qu'ils obtinrent après tubage. Enfin en France, la fin de la guerre et l'après-guerre virent de nombreux expérimentateurs s'attacher à cette question si riche en enseignements nouveaux.

Les communications de Gaultier, de Sante Pisani, de Glatz éveillèrent la curiosité des chercheurs qui ne tardèrent pas à publier les résultats de leurs propres travaux. Les nombreuses communications du professeur Carnot et de ses collaborateurs Mauban et Libert, les observations de Rathery et Cambassedès, celles de Damades de Bordeaux, de Gosset et Lœvy, divulguèrent ces nouvelles méthodes. Après eux, les travaux se multiplient; nous rappelerons la thèse de Feinstein, le travail de Chabrol, Besnard et Gambillard, et enfin nous insisterons sur les travaux considérables que notre maître Chiray a fait paraître avec ses collaborateurs Lebon, Milochevitch, Vasilescu, Leclerc, Pavel, Triboulet, Semmelaigne sur le drainage, la physiologie et la pathologie de la vésicule biliaire; tous les travaux faits sur cette question se trouvent merveilleusement bien exposés dans le petit livre : *Le tubage duodénal*, de Chiray et Lebon, paru chez Masson en 1924.

## CHAPITRE IV

# Pratique du Tubage Duodénal

### Précautions a prendre lorsque ce tubage est fait en vue de la recherche et du dosage des ferments pancréatiques.

Nous allons rappeler brièvement dans ce chapitre la technique du tubage duodénal; nous renvoyons pour de plus amples détails aux travaux que nous venons de citer. On sait que le tubage duodénal se fait à l'aide de la sonde d'Einhorn, long tube de caoutchouc suffisamment rigide pour résister à l'écrasement lorsqu'il passe le cardia ou le pylore. A ce tube se trouve fixée une olive métallique de 23 *millimètres de circonférence et de* 14 *millimètres de diamètre,* dont les parois sont percées de petits orifices. Cette olive, partie essentielle de la sonde, est divisée en deux segments réunis par un pas-de-vis circulaire, ce qui facilite son nettoyage. De nombreuses modifications ont été proposées à cette sonde si simple, mais aucune ne semble apporter une amélioration quelconque à l'intu-

bation duodénale. Notons cependant que notre maître Chiray a fait interposer sur l'extrémité supérieure de toutes ses sondes un petit index de verre qui nous a été d'une grande utilité dans nos travaux, car il permet souvent d'éviter des mélanges de suc recueilli pur avec des sucs souillés, soit par des passages gastriques, soit par des mucosités.

Le malade doit être à jeun depuis six heures au moins; il doit être placé dans un endroit calme, isolé et silencieux. Le tubage réussit presque à coup sûr si le malade a confiance en son médecin et surtout s'il croit à l'utilité de l'épreuve.

Les malades avalent d'ordinaire, tout seuls, leur olive. Le passage de l'isthme du pharynx est quelquefois un peu difficile. On peut l'aider en badigeonnant l'arrière-gorge avec une solution de cocaïne.

Lorsque l'isthme est franchi, il faut empêcher le malade d'avaler trop vite la sonde, qui pourrait se nouer dans l'estomac. A l'aide des repères I, II, III, tracés sur le caoutchouc, on a approximativement les longueurs de sonde nécessaires pour que l'olive passe le cardia, le pylore et enfin arrive dans le duodénum...

Le passage du pylore est sans aucun doute le temps le plus difficile du tubage. Mais si le malade et le médecin sont patients, si la position du malade est bonne et si l'opération a lieu dans le calme le plus absolu, on a toute chance de succès et les cas d'échec sont assez rares. D'ailleurs il ne faut pas se décourager, très souvent il nous est arrivé de réussir très facilement un tubage qui avait échoué lors d'un essai précédent.

Les premières gouttes de suc duodénal recueillies sont très troubles, car elles sont mélangées à des quantités quelquefois très fortes de suc gastrique. Cependant, il faut se méfier des reflux de suc duodénal dans l'estomac qui colorent le suc gastrique et qui font croire que l'on est dans le duodénum, alors que l'olive n'a pas encore franchi le pylore.

Mais lorsque la sonde est vraiment en place, il s'écoule généralement un liquide jaune d'or facilement reconnaissable et qui ne laisse aucun doute sur sa nature.

Cependant, dans les cas où l'on obtient des liquides troubles, et surtout dans les ictères par rétention, où le suc duodénal est quelquefois parfaitement incolore, on est souvent très embarrassé.

Si l'on dispose d'une installation radioscopique, on peut très facilement se rendre compte de la position de la sonde en mettant le malade sous l'écran; on voit alors, si l'olive a dépassé le pylore, la sonde dessiner très nettement le contour du duodénum.

Mais si l'on n'a pas sous la main une pareille installation l'embarras peut être grand.

On peut essayer d'injecter dans la sonde un liquide légèrement teinté (eau rougie de vin, solution très diluée de bleu de méthylène). Ces solutions peuvent être immédiatement reprises par aspiration lorsque la sonde est encore dans l'estomac, tandis que leur retrait est impossible lorsque la sonde est dans le duodénum. Cette méthode, que nous avons essayée quelquefois, ne nous a pas donné des résultats bien constants.

Nous préférons nous fier aux caractères chimiques et physiques du liquide extrait.

Parmi ceux-ci nous insisterons particulièrement sur la recherche de l'alcalinite du suc retiré.

Normalement une goutte de suc duodénal bleuit le papier de tournesol rouge, ou tout au moins ne rougit pas le papier de tournesol bleu. Tout suc qui rougirait ce dernier papier ne devra servir à aucune recherche.

Mais chez les hypochlorydriques, le suc gastrique est quelquefois si peu acide qu'il ne fait pas virer le tournesol bleu et rend le diagnostic assez difficile.

Un autre signe auquel nous attribuons une certaine valeur, est la viscosité si particulière du suc duodénal; les gouttes s'écoulent lentement du tube duodénal dans le récipient où on le recueille, descendant le long des parois en s'étalant; quelquefois même sa viscosité est telle qu'il tombe sous forme de filament.

Un dernier signe qui, dans certains cas, peut rendre de grands services, est le rythme si spécial d'écoulement du suc duodénal; ce rythme, bien mis en évidence par Damade et Sante Pisani est tel que le débit passe successivement par un minimum, puis par un maximum, séparés par des valeurs progressivement croissantes, puis décroissantes.

Tous ces signes pourront souvent être très utiles et permettre d'éviter des erreurs.

Cependant nous ajouterons que les cas de doute sont assez rares et que la plupart du temps le simple examen du liquide permet de reconnaître le suc duodénal.

*Précautions à prendre lorsque le tubage est fait en vue de la recherche et du dosage des ferments pancréatiques*

Après toutes ces considérations d'ordre général sur la

pratique du tubage duodénal, nous voudrions insister particulièrement sur certains points qui intéressent plus spécialement cette pratique, lorsqu'elle est faite en vue de la recherche et du dosage des ferments pancréatiques.

1° Tout d'abord nous insisterons sur la nécessité de faire le dosage le matin, le malade étant à jeun depuis au moins six heures. Les débris alimentaires qui pourraient rester dans le duodénum fixeraient les ferments et fausseraient considérablement les résultats.

2° On ne doit pas pratiquer de dosage dans un liquide duodénal trouble ou souillé.

Pour éviter les mélanges de suc pur avec le suc impur, nous recevons le liquide duodénal dans des tubes à essais posés sur un porte-tube; grâce à l'index de verre placé sur la sonde, nous pouvons sélectionner les sucs que nous obtenons et nous arranger pour obtenir dans un tube un échantillon absolument pur. Nous insistons sur la nécessité qu'il y a à laisser un aide à côté du malade, aide qui surveillera l'écoulement et qui pourra faire la sélection dont nous venons de parler.

3° On a coutume, dans les services où l'on fait des tubages duodénaux, d'injecter dans la sonde, en cas de spasme du pylore, des solutions destinées à vaincre ce spasme (atropine, morphine, cocaïne). Cette pratique qui, dans le tubage ordinaire, peut rendre de grands services, est inutilisable lorsque l'on recherche les ferments pancréatiques, car les solutions injectées modifient la sécrétion du pancréas.

Sur trois sujets pour lesquels nous avons eu recours à l'instillation d'une solution de sulfate d'atropine, deux

nous donnèrent à l'examen une diminution de l'activité digestive du liquide. Plus tard, à l'occasion de nouveaux tubages où nous n'employâmes pas d'instillation, les résultats furent tout à fait normaux.

4° Nous insistons également sur la nécessité de doser les ferments aussitôt après les avoir recueillis, et ceci pour deux raisons : d'abord parce que les ferments pancéatiques laissés à l'air perdent de leur activité et ensuite à cause de l'action bactérienne qui se substitue aux ferments et qui peut fausser considérablement les résultats obtenus.

Et ceci est l'inconvénient des procédés qui emploient la température du laboratoire pendant 24 heures; il faudra avoir soin, si l'on emploie un de ces procédés, ou si l'on ne dispose pas d'une étuve réglée à 38°, d'ajouter au suc duodénal que l'on étudie, une substance qui détruit les bactéries tout en respectant l'action des ferments pancréatiques.

On emploie d'ordinaire le toluène ou le sulfure d'allyle.

5° Nous insisterons plus loin sur la nécessité d'exciter la secrétion pancréatique par certaines substances dont nous essayerons d'étudier la plus ou moins grande activité.

6° Nous insisterons également, dans un chapitre suivant, sur la nécessité de faire les dosages sur plusieurs échantillons d'un suc duodénal, prélevés au cours d'un même tubage, et de ne conclure à une insuffisance tryptique que dans les cas où tous les dosages donnent des chiffres diminués.

CHAPITRE V

## Méthodes de Dosage de la Trypsine dans le Suc Duodénal

Le jour où l'on put avec une telle facilité recueillir du suc duodénal par tubage, de nombreux auteurs pensèrent que cette nouvelle méthode d'investigation allait ouvrir la voie à des recherches très intéressantes sur la physiologie et la pathologie du foie et du pancréas.

D'innombrables travaux faits sur la sécrétion hépatique ont réussi à éclaircir presque définitivement la pathologie des voies biliaires et nous avons déjà cité les nombreux auteurs qui ont attaché leur nom à cette découverte qui reste l'une des plus marquante de la médecine contemporaine.

Simultanément, d'autres auteurs s'attachèrent à éclaircir la question de la sécrétion pancréatique, mais ils se heurtèrent là à des difficultés beaucoup plus grandes. Ils pensèrent tous que si l'on pouvait trouver une méthode de dosage pratique des ferments pancréatiques, on

pourrait facilement diagnostiquer la déficience du pancréas, ce qui donnerait un jour nouveau sur la pathologie toujours si obscure de cet organe.

Malheureusement toutes les méthodes proposées jusqu'à présent par les chimistes sont loin d'être précises et surtout pratiques. En plus de cela, les variations physiologiques de la sécrétion pancréatique, que nous étudierons dans un prochain chapitre, rendent ces recherches quelquefois difficiles, longues et d'une interprétation délicate.

Le pancréas sécrète trois sortes de ferments : une lipase, une protease et une amylase.

La lipase est sans aucun doute celui qui représente le plus fidèlement la sécrétion pancréatique externe, car il est sécrété presque exclusivement par le pancréas, exception faite pour une lipase intestinale, qui n'est d'ailleurs pas gênante, lorsqu'on emploie le tubage duodénal.

La protéase pancréatique, ou trypsine, peut également servir pour l'estimation de l'activité du pancréas, mais néanmoins certaines critiques peuvent lui être adressées. En effet, il existe dans le tube digestif d'autres enzymes qui sont susceptibles de digérer les matières protéiques. La pepsine gastrique, normalement inhibée dans le milieu alcalin du duodénum peut se trouver momentanément réactivée au contact du suc acide qu'y déversent les passages gastriques. L'érepsine intestinale jouit également d'un pouvoir protéolytique qui peut masquer l'action de la trypsine.

Cependant, en évitant, comme nous l'avons vu, les passages gastriques et les secrétions intestinales abon-

dantes, ces causes d'erreurs sont minimes et l'étude de la trypsine peut donner des renseignements très intéressants sur la valeur du pancréas.

Il n'en est pas de même de l'amylase; ce ferment, en effet, peut être remplacé presque complètement par la ptyaline salivaire, par l'invertine intestinale et également par les bactéries intestinales dont l'action amylolytique a été largement montrée. Ce ferment ne peut donner que des renseignements très problématiques sur l'activité sécrétoire du pancréas.

Nous avons dans ce travail étudié spécialement la trypsine pancréatique, tandis que notre ami, le Docteur Lebon, s'occupait plus spécialement de la lipase. Les résultats relatifs à ce dernier ferment pourront être consultés dans le mémoire que Lebon va faire paraître incessamment.

Nous allons exposer dans ce chapitre les différentes méthodes qui ont été proposées pour le dosage de la trypsine et plus particulièrement celle de Gaultier, Roche et Baratte, qui nous a servi dans nos recherches.

### 1° Méthode de Arthus et Huber

Avant l'invention du tubage duodénal, Arthus et Huber fixèrent un moyen de rechercher la trypsine.

De la fibrine de cheval est lavée jusqu'à devenir incolore et mise à l'étuve à 40° avec une solution de fluorure de sodium; après 24 heures, on filtre et on obtient ainsi une solution de fibrine qui peut être conservée longtemps.

Le liquide duodénal est mélangé à valeur égale avec une solution de fluorure de sodium à 2 p. 100. On ajoute une partie de ce mélange à deux parties de la solution de fibrine et le tout est mis à l'étuve à 40°.

S'il y a de la trypsine, des cristaux de tyrosine se déposent sur les parois de l'éprouvette.

Cette méthode, qui n'est qu'une méthode de recherche et non de dosage, n'est pas employable pratiquement.

### 2° Méthode de Van Oefele et Stadmüller

Le professeur Stadmüller, de New-York, recommande le procédé de Van Oefele.

On additionne quelques gouttes de liqueur de Fehling et de caséine à 1 p. 100 à une solution de sulfate de cuivre à 0,07 p. 100 mélangée à parties égales avec une solution de carbonate de soude à 0,1 p. 100. Cinq centimètres cubes de ce liquide sont mis à l'étuve à 55°; on y ajoute quelques gouttes du liquide duodénal; une coloration rouge, violette ou rose, indique la présence de la trypsine.

Mais c'est surtout après la découverte du tubage duodénal que les auteurs s'ingénièrent à trouver des procédés de dosage plus pratiques et plus précis.

### 3° Méthodes d'Einhorn

L'inventeur du tubage, le Professeur Einhorn, le premier, proposa différentes méthodes pour doser l'activité tryptique du suc duodénal.

A) *Première méthode d'Einhorn*

On fait agir le suc duodénal sur des cubes de blanc d'œuf et l'on juge l'activité tryptique d'après le degré de digestion de ces cubes.

Ce procédé est extrêmement difficile à appliquer, car le blanc d'œuf se gonfle, se dissocie et il est bien difficile de juger de son degré de digestion.

B) *Deuxième méthode d'Einhorn*

Dans ce deuxième procédé Einhorn emploie des tubes de Mett remplis de pâte, dont la formule est la suivante :

| | |
|---|---|
| Gélatine. . . . . | 10 grammes. |
| Solution de fluorure de sodium à 1 p. 100, colorée au méthyl violet. | 100 grammes. |

Ces tubes sont plongés dans le liquide duodénal additionné de un centimètre cube de toluène et de carbonate de soude à 0 gr. 20 p. 100 pour alcaliniser le milieu.

Après 24 heures d'étuve à 37° le pouvoir tryptique est mesuré par le nombre de millimètres de gélatine digérée.

C) *Troisième méthode d'Einhorn*

Dans cette méthode, Einhorn remplace la gélatine par de la poudre d'hémoglobine et remplit les tubes de Mett avec la pâte suivante :

| | |
|---|---|
| Hémoglobine en poudre. . . . . | 1 gramme. |
| Poudre d'Agar. . . . . | 2 gr. 5 |
| Eau. . . . . | q. s. p. 100 cent. cubes |

Dans ces conditions, lorsque ces tubes sont placés dans le suc duodénal à étudier, la trypsine digère l'hémoglobine et la gélose s'éclaircit.

On peut ainsi, après digestion de 24 heures à l'étuve à 37°, chiffrer le pouvoir tryptique du liquide examiné par le nombre de millimètres d'hémoglobine décolorée dans les tubes de Mett.

Tous ces procédés sont un peu grossiers pour permettre d'évaluer des variations dans la sécrétion pancréatique et ils ont dû être abandonnés, leurs résultats ne donnant aucun résultat pouvant être utilement interprété.

Cependant c'est en partant du principe de ces méthodes que le Professeur Carnot et ses collaborateurs ont établi les méthodes de dosage sur plaques de Pétri, avec des solutions progressivement diluées de suc duodénal. Ces méthodes beaucoup plus précises sont encore employées par de nombreux expérimentateurs.

### 4° Méthodes de Carnot et ses collaborateurs

#### A) *Première méthode de Carnot et Mauban*

Dans cette méthode les auteurs étudient la digestion d'une émulsion trouble d'ovalbumine ainsi préparée :

On précipite par la chaleur une solution d'eau albumineuse à 1 p. 100, cependant il faut se garder de faire bouillir le liquide, ce qui entraînerait la rétraction de l'albumine.

On répartit 4 cc. de ce liquide dans 10 tubes à hémolyse et on ajoute dans chacun des tubes des quantités progressivement croissantes du liquide duodénal que l'on

veut examiner, depuis une goutte dans le premier, jusqu'à 10 gouttes dans le dernier.

Lorsque le suc duodénal contient de la trypsine, celle-ci digère le précipité albumineux, et les tubes s'éclaircissent.

Normalement les tubes 10, 9, 8, 7, 6 sont clarifiés au bout de cinq minutes environ; le tube 5 en dix minutes, le tube 2 en une heure et le tube 1 en deux heures environ.

Selon que l'éclaircissement est plus rapide ou plus long à se faire on en déduit l'hyper ou l'hyposécrétion de la trypsine.

B) *Deuxième méthode de Carnot et Mauban*

Dans la deuxième méthode de dosage de la trypsine qu'ils ont proposée, Carnot et Mauban font couler de la gélatine à 8 p. 100 en boîte de Pétri.

On fait agir sur cette gélatine des dilutions progressivement décroissantes de suc duodénal.

Nous allons rappeler sommairement comment ils obtiennent ces dilutions.

Une série de tubes à hémolyse etant numérotés 1, 2, 3...; 12, on dépose dans le tube n° 1 un certain volume (1 cc. généralement) de suc pur; dans le tube n° 2 on dépose la même quantité de suc et une quantité égale de sérum physiologique, et on obtient ainsi une dilution à 1/2; on reprend la moitié du contenu du tube n° 2 et on le mélange dans le tube n° 3 à une égale quantité de sérum physiologique; on a ainsi une dilution à 1/4 et ainsi de suite. On obtient donc dans les tubes 2, 3, 4, 5...

des dilutions progressives à 1/2, 1/4, 1/8, 1/16..., et ainsi de suite, de sorte que pour le 12e tube le taux de dilution est à 1/2048.

On dépose sur la plaque de gélatine une goutte de chacune des dilutions préparées et on laisse la plaque pendant 24 heures à la température du laboratoire. La trypsine perce la plaque à l'emporte-pièce de trous d'autant plus larges et plus profonds que les gouttes qui les ont creusés étaient elles-mêmes plus riches en ferment. On exprime le pouvoir digestif du sucre par le chiffre de la dilution maxima à laquelle la digestion a pu être constatée.

On peut généralement suivre la digestion jusqu'à la dixième dilution, c'est-à-dire jusqu'à une dilution à 1/512.

Les auteurs de cette méthode en ont vu les quelques inconvénients : la gélatine se liquéfie à basse température et oblige à étudier l'action des ferments à la température du laboratoire; or il paraît très utile de faire cette étude à une température voisine de celle du corps. D'autre part, les gélatines du commerce sont toujours acides, mais leur acidité est variable suivant les échantillons; il est donc difficile, à moins de doser cette acidité et de la neutraliser, de se placer en les employant dans des conditions identiques.

C'est pour parer à ces inconvénients que Carnot et Libert ont tenté de substituer à la méthode de dosage sur gélatine, la méthode suivante :

c) *Troisième méthode du professeur Carnot et Libert.*

Le milieu sur lequel ils font agir le suc duodénal a la composition suivante :

| | |
|---|---|
| Eau distillée | 100 grammes. |
| Gélose | 2 — |
| Caséine pure (Poulenc) | 1 — |
| Lessive de soude | 0 cc. 5 |
| Teinture de tournesol (R. A. L.) | 1 cc. |

Ce milieu est coulé en boîtes de Pétri, et on l'utilise suivant la méthode précédemment exposée, de Carnot et Mauban.

Au bout de 6 heures de séjour à l'étuve, ou de 24 heures à la température du laboratoire, on verse comme révélateur à la surface de la plaque, la solution suivante :

| | |
|---|---|
| Acide acétique glacial | 15 cc. |
| Alcool | 25 cc. |
| Eau distillée | 100 cc. |

Dans ces conditions, le fond de la préparation, où la caséine est restée inattaquée, prend une teinte rose et devient opaque; au contraire, les points où la caséine a été digérée restent transparents et incolores; on peut ainsi facilement constater le taux de la dilution maxima qui digère la caséine.

Cette deuxième méthode, que nous avons très souvent employée, nous a donné des résultats très intéressants et généralement s'accordant, quoique moins précis, avec ceux que nous obtenons par le procédé chimique que nous exposerons plus loin.

Aussi recommandons-nous particulièrement cette technique aux expérimentateurs qui ne disposeraient pas d'une installation ou d'un personnel suffisamment dressé pour pratiquer la méthode qui nous a servi dans nos travaux.

5° Méthode de Mandelbaum, J.-Ch. Roux et Savignac.

Cette méthode se rapproche beaucoup de celles de Carnot et de ses collaborateurs que nous venons de voir.

Ces auteurs, en effet, font agir des dilutions progressives de suc duodénal sur un mélange à parties égales de lait et de gélose à 2 p. 100, coulé en boîte de Pétri.

L'action de la trypsine sur la gélose et le lait se traduit par la formation de tâches claires.

On note jusqu'à quelle dilution se poursuit l'action de la trypsine sur le mélange.

6° Méthode de Mc. Clure, Wetmore et Reynolds.

Mc. Clure et ses collaborateurs emploient pour doser la trypsine la micro-méthode de Kjeldahl telle qu'elle est employée par Folin et Wu pour le dosage de l'azote non protéique du sang.

Le principe de la méthode repose sur la coloration rouge brun que donne l'ammoniaque avec le réactif de Nessler (iodure double de mercure et de potassium avec excès de potasse) après hydrolyse par la méthode de Kjeldahl de la totalité des substances azotées contenues dans le liquide. Le dosage s'effectue par comparaison avec la coloration que donne une solution étalon type de sulfate

d'ammonium correspondant à 0 gr. 01 d'azote par centimètre cube.

Nous allons rapidement résumer les différents temps de cette méthode très compliquée, renvoyant pour de plus amples détails et pour la préparation des réactifs, aux articles de Mc. Clure, Wetmore et Reynolds, et à ceux de Folin et Wu, et Folin et Denis :

1° Le contenu duodénal est centrifugé et l'on décante dans un tube propre le liquide clair surnageant;

2° Dans un flacon volumétrique de 50 cc., on place 1 cc. de ce liquide et on complète jusqu'au repère avec une solution de phosphates à 2/10 de molécule et de PH 8,4 préparée selon les indications des auteurs;

3° Dans des tubes à essais on place 9 cc. d'une solution à 1/100 de caséine neutralisée et chauffée au bain-marie à 40° pendant 5 minutes; puis on ajoute 1 cc. de contenu duodénal dilué mélangé et chauffé au bain-marie pendant 30 minutes à 40°;

4° Ajouter 2 cc. d'une solution d'acide métaphosphorique à 25 p. 100 fraîchement préparée. Mélanger convenablement et filtrer;

5° Ajouter 1 cc. de ce filtrat à 1 cc. du mélange de digestion employé par Folin et Wu et conduire la digestion suivant la méthode de Kjeldahl, pour l'azote non protéique du sang.

En quelques mots, la méthode de Kjeldahl ainsi employée consiste à laisser continuer la digestion 30 à 60 secondes après ébullition du milieu et lorsque les dernières traces de couleur brune ont disparu. On laisse

refroidir le tube et on complète à 35 cc. avec de l'eau, et à ce moment on ajoute la solution de Nessler.

Après centrifugation, cette solution nesslérisée est comparée avec la solution de sulfate d'ammonium étalon nesslérisée.

Cette dernière solution est préparée en plaçant 2 cc. du mélange de digestion de Folin et Wu dans un flacon avec 5 cc. de la solution de sulfate d'ammonium étalon, 60 cc. d'eau et 30 cc. d'une solution de Nessler.

Comme on a pu s'en rendre compte par ce vague aperçu, cette méthode est fort compliquée et ne peut être employée que par des chimistes très avertis.

Elle est naturellement d'une très grande précision. Mais nous ne pensons pas qu'en clinique et surtout en pathologie digestive de telles précisions rendent de grands services.

### 7° Méthode de Marcel Labbé, Goiffon et Nepveux.

Le professeur Marcel Labbé et ses collaborateurs recommandent, dans une récente communication, une nouvelle méthode de dosage de la trypsine. Cette méthode, inspirée de celle de Goiffon et Nepveux pour le dosage des noyaux phénoliques des urines, mesure l'activité tryptique en déterminant les noyaux tyrosine exprimés en phénol, mis en liberté dans la digestion du lait par le suc pancréatique.

Pour cela, ils déterminent l'index tyrosine exprimé en phénol sur un mélange de lait et de suc pancréatique avant et après digestion à l'étuve à 37°.

*Technique.*

1° Dans une fiole de Erlenmeyer, mélanger 10 cc. de lait et 2 cc. de suc duodénal. De ce mélange, prélever 1 cc. que l'on introduit dans une ampoule à décantation avec 15 cc. d'alcool à 60° sodé à 1/200 et 15 cc. d'éther; agiter doucement sans émulsionner.

Après repos décanter la couche aqueuse surnageante, mesurer son volume et en prélever la moitié.

Sur cette portion on effectue la réaction des phénols.

Dans un ballon de 50 cc. mettre avec la partie de liquide surnageant que l'on vient de dédoubler, 0 cc. 5 de réactif de Folin et Wu, 2-3 gouttes d'HCl à 1/10 et 20 cc. de solution de carbonate de soude à 20 p. 100. On complète à 50 cc. avec de l'eau distillée. On agite. Au bout de 30 minutes on obtient une coloration bleue intense propre à une mesure colorimétrique.

2° Dans une deuxième expérience on place le mélange (10 cc. de lait et 2 cc. de suc pancréatique) pendant une heure à l'étuve à 37°.

Au bout de ce temps on lui fait subir les mêmes opérations que dans les premiers temps.

La différence fournie par les dosages colorimétriques avant et après digestion, exprime la quantité de noyaux tyrosine libérés par l'action de la trypsine sur la caséine du lait.

Pour chiffrer cette quantité de noyaux phénoliques les auteurs se servent d'une solution étalon de phénol préparée en dissolvant 0,0911 grammes de résorcine pure

dans 1000 cc. d'eau et dont la correspondance en phénol est de 1 mmgr. par centimètre cube.

Les résultats sont exprimés en mmgr. de phénol :

Réactif de Folin et Wu :

100 grammes tungstate de soude pur,
50 grammes molybdate de soude pur,
50 cc. acide phosphorique à 85 p. 100,
100 cc. acide chlorhydrique concentré,
100 cc. eau distillée.

Faire bouillir 8 heures au réfrigérant à reflux, laisser refroidir et compléter à 1000 cc. avec de l'eau distillée.

Cette méthode, quoique semblant un peu compliquée, nous paraît être fort intéressante. Nous n'avons pu l'employer, car nous ne la connaissions pas lors de nos recherches sur l'activité tryptique.

### 8° Méthode de Gaultier, Roche et Baratte

Nous employons pour doser la trypsine dans le suc duodénal la méthode de Sœrensen, modifiée par Gaultier, Roche et Baratte, et que nous avons un peu complétée.

Cette méthode est basée sur le principe suivant :

« L'addition de trypsine à une solution de gélatine, lui a fait subir une hydrolyse qui conduit au glycocolle, à la leucine et aux antipeptones, en passant par des termes (albumoses, peptones) de réaction acide. Il est donc possible de suivre par des dosages sacidimétriques la marche d'une digestion tryptique :

« *a*) En titrant l'acidité directement appréciable du milieu;

« *b*) En bloquant le groupe aminé des amino-acides par fixation de formol (Méth. de Sœrensen) et en titrant l'acidité mise en évidence. »

*Technique*

On prépare une solution de gélatine à 5 p. 100 en divisant la matière en petits fragments que l'on dissout dans l'eau au bain-marie.

On prend 50 cc. de cette solution dans un flacon de Erlenmeyer et on ajoute 1 cc. de suc duodénal pur fraîchement recueilli. On neutralise ce mélange à l'aide de soude décinormale en présence d'une solution alcoolique de phénol-phtaléine et on le porte à l'étuve à 37° pendant une heure.

A ce moment on dose l'acidité dégagée à l'aide de soude décinormale; c'est le premier chiffre à noter (1).

Ensuite on ajoute au mélange 10 cc. de la solution suivante soigneusement neutralisée :

Formol à 40 p. 100. . . . . } àà P. E.
Alcool à 90°. . . . . }

La coloration obtenue à la fin du premier dosage disparaît immédiatement.

Il faut doser la nouvelle acidité dégagée et on obtient un deuxième chiffre.

La valeur du pouvoir tryptique est représentée par la somme de deux chiffres ainsi obtenus.

(1) Nous faisons remarquer que contrairement à Gaultier Roche et Baratte, qui dosent sur 20 cc du mélange, nous employons les 50 cc. mis à digérer, pour faire le dosage ; car nous estimons que ce départage complique inutilement cette méthode d'un application pratique déjà assez difficile.

Cependant nous avons remarqué que lorsqu'on ajoute 10 cc. de la solution de formol-alcool dans 50 cc. de gélatine soigneusement neutralisée, sans adjonction de suc duodénal, il se dégage une acidité à peu près constante, et qui oscille entre 6 et 7 cc. de soude décinormale. Ce fait s'explique facilement si l'on songe que la gélatine contient normalement des acides aminés dont les principaux sont : l'acide glutamique et l'acide aspartique. Nous estimons donc qu'il est nécessaire, lors de chaque dosage, de fixer cette acidité dégagée et qu'il faut soustraire le chiffre ainsi obtenu du chiffre global de l'activité tryptique.

Nous allons, en quelques lignes, résumer les différents temps du dosage, tel que nous le faisons :

1° Prendre 50 cc. de solution de gélatine à 50 p. 100;

2° Ajouter 1 cc. de suc duodénal;

3° Neutraliser soigneusement le mélange à l'aide de soude décinormale en présence de phénol-phtaléine;

4° Laisser à l'étuve pendant une heure;

5° Doser l'acidité dégagée à l'aide de soude décinormale; noter ce premier chiffre A;

6° Ajouter au mélange 10 cc. de la solution alcool-formol soigneusement neutralisée;

7° Doser la deuxième acidité dégagée; noter ce deuxième chiffre B;

8° Prendre 50 cc. de la solution de gélatine; la neutraliser et y ajouter 10 cc. de la solution alcool-formol. Doser l'acidité dégagée et noter ce troisième chiffre C (1).

Le pouvoir tryptique sera évalué par la somme :

$$A + B - C = T.$$

(1) Notons d'ailleurs que pour le chiffre C un seul dosage sera nécessaire sur le même échantillon de la gélatine en solution.

Les chiffres moyens que nous obtenons, chez l'individu normal, avec cette méthode, oscillent entre 10 et 15.

On ne sera pas étonné de constater que ces chiffres ne sont pas les mêmes que ceux obtenus par les autres auteurs qui emploient cette méthode, étant données les deux modifications que nous avons apportées à sa techinque, modifications qui augmentent sa précision et qui la rendent d'une application pratique plus facile.

CHAPITRE VI

## Variations physiologiques de la Trypsine chez l'Homme normal

Il est un fait sur lequel les auteurs n'ont pas insisté suffisamment et qui cependant doit être constamment présent à l'esprit du clinicien qui recherche l'activité des ferments pancréatiques, sous peine de s'exposer à des erreurs grossières : c'est l'extême variabilité des résultats obtenus dans ces recherches chez des sujets normaux indemnes de toute affection du tube digestif.

Dans un premier mémoire présenté dernièrement à la Société Médicale des Hôpitaux, avec notre maître le professeur Chiray et le docteur Lebon, nous avons particulièrement attiré l'attention sur ces variations en étudiant l'activité des ferments pancréatiques chez de nombreux sujets normaux.

Nous avons résumé les conclusions de ces recherches sous forme de quelques tableaux particulièrement démonstratifs.

Ce sont ces résultats relatifs à la trypsine que nous allons reprendre dans ce chapitre.

1° *La richesse du suc duodénal en trypsine varie dans des proportions notables d'un sujet à l'autre, toutes conditions étant égales.*

Nous avons, dans le tableau I, marqué les résultats trouvés chez cinq sujets normaux, pris au hasard parmi les nombreux sujets que nous avons tubés et chez lesquels nous avons dosé l'activité tryptique du suc duodénal.

TABLEAU I

| SUJET | CHIFFRE A | CHIFFRE B | CHIFFRE C | ACTIVITÉ TRYPTIQUE |
|---|---|---|---|---|
| I | 10 | 16,3 | 7 | 19,3 |
| II | 7,4 | 12,1 | 7 | 12 5 |
| III | 8,3 | 11,8 | 6 | 14,1 |
| IV | 9,4 | 13 | 6,5 | 15,9 |
| V | 7,5 | 12,7 | 6,5 | 11,7 |

Ce tableau démontre la proposition précédente.

2° *La richesse en trypsine du liquide duodénal chez un même sujet n'est pas constante et varie d'un examen à l'autre, les examens étant cependant faits dans des conditions absolument comparables.*

Le tableau II va nous donner deux exemples frappants de ces variations d'un dosage à l'autre chez un même sujet normal, dans les mêmes conditions, c'est-à-dire le matin à jeun.

TABLEAU II

| SUJET | TUBAGE | CHIFFRE A | CHIFFRE B | CHIFFRE C | ACTIVITÉ TRYPTIQUE |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1er | 6 | 9,5 | 6 | 9,5 |
| N° I | 2e | 6,4 | 10,1 | 6 | 10,5 |
| | 3e | 9,4 | 15,6 | 7 | 18 |
| | 1er | 5,1 | 8,4 | 6 | 7,5 |
| N° II | 2e | 7 | 10,7 | 6.5 | 11,2 |
| | 3e | 8 3 | 14 | 7 | 15,3 |

Cependant ces variations sont, en général, beaucoup moins marquées et nous donnent des résultats très comparables les uns aux autres.

Nous avons, dans le tableau III, donné les résultats que nous avons obtenus au cours de quatre tubages différents chez un même sujet normal. On constatera que nous n'obtenons que des variations légères et c'est ainsi que cela se trouve dans la majorité des cas.

TABLEAU III

| SUJET | TUBAGE | CHIFFRE A | CHIFFRE B | CHIFFRE C | ACTIVITÉ TRYPTIQUE |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1er | 7,5 | 12 | 6 | 13,5 |
| | 2e | 7,6 | 10,4 | 7 | 11 |
| I | 3e | 8 | 11 | 7 | 12 |
| | 4e | 8,9 | 11,6 | 6,5 | 14 |

Cependant nous insitons sur la nécessité de répéter les tubages plusieurs fois chez un même sujet avant de conclure à une insuffisance pancréatique.

Ce sont ces raisons qui nous font accepter sous grande réserve les résultats obtenus par de nombreux auteurs américains qui concluent très souvent à une insuffisance pancréatique sous la foi d'un seul tubage.

3° *Les divers échantillons d'un même suc duodénal prélevés à des temps différents d'un même tubage, ne présentent pas toujours des activités tryptiques égales entre elles.*

Si l'on recueille à des différents temps d'un même tubage divers échantillons du suc duodénal, on est souvent frappé par le fait que ces échantillons ne présentent pas la même activité tryptique.

Ces variations d'ailleurs se trouvent dans le suc duodénal recueilli à jeun et dans le suc recueilli après excitation préalable de la sécrétion pancréatique.

Le tableau IV nous montre deux exemples de cette variation dans le temps de l'activité tryptique.

TABLEAU IV

| SUJET | HEURE | CHIFFRE A | CHIFFRE B | CHIFFRE C | ACTIVITÉ TRYPTIQUE |
|---|---|---|---|---|---|
| I | 11 h. 05 | 7,2 | 10,5 | 6,5 | 11,2 |
| | 11 h. 10 | 5,1 | 9,9 | 6,5 | 8,5 |
| | 11 h. 15 | 5,5 | 10,1 | 6,5 | 9,1 |
| II | 10 h. 20 | 7,1 | 10,5 | 7, | 10,6 |
| | 10 h. 30 | 8,2 | 11.2 | 7, | 12,4 |
| | 10 h. 40 | 7,6 | 9,8 | 7, | 10,4 |

Ces résultats ne concordent pas avec ceux de Damade et Grailly, qui admettent la constance de l'activité des ferments dans le liquide duodénal recueilli à jeun.

Nous conseillons de prendre pour chaque dosage une quantité assez considérable de suc duodénal (10 centimètres cubes par exemple) que l'on agitera avant de l'examiner, de façon à obtenir un chiffre moyen.

On aura soin également de faire deux ou plusieurs dosages au cours d'un même tubage pour éviter les causes d'erreurs que nous venons de signaler.

Ces variations, d'ailleurs, s'expliquent facilement si l'on pense que le suc duodénal est formé par le mélange de différentes sécrétions en proportions inégales et jusqu'ici indéterminables. Chacune de ces sécrétions ayant un rythme différent, il n'est pas étonnant que la composition du milieu soit modifiée constamment.

4° *Les activités tryptiques développées dans le même temps par un même suc duodénal ne sont pas proportionnelles à la quantité de suc employé.*

Dans le tableau V, nous indiquons les variations de l'activité protéolytique du suc duodénal suivant la quantité de liquide employée.

L'examen a été fait chez cinq sujets différents.

TABLEAU V

| QUANTITÉS DE SUC EMPLOYÉES | ACTIVITÉ PROTÉOLITYQUE | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | I | II | III | IV | V |
| 2/10 cc. | 4,2 | 5,2 | » | » | » |
| 4/10 cc. | » | 7,5 | » | » | » |
| 5/10 cc. | 8,7 | » | 13,1 | 5 6 | 5,4 |
| 6/10 cc. | » | 10,6 | » | » | » |
| 8/10 cc. | » | 12,1 | » | » | » |
| 1 cc. | 11 | 13,1 | 16,6 | 8,7 | 9,1 |
| 2 cc. | 13,6 | » | » | » | » |

Ce tableau nous fait nettement constater que des quantités minimes de suc duodénal ont une activité enzymique encore très importante. Ce fait montre combien il est quelquefois difficile de mettre en évidence les légères insuffisances pancréatiques, puisque de faibles quantités de ferments sont presque aussi actives que des quantités importantes de ces mêmes ferments.

5° *Il n'y a pas, le plus souvent, de parallélisme entre les variations quantitatives que subissent les taux des trois types de ferments au cours de tubages successifs.*

Tandis que nous nous occupions du dosage de la trypsine, notre ami le docteur Lebon examinait les autres ferments du suc duodénal, et nous avons été surpris de constater le manque de parallélisme qu'il y a entre les activités des trois types de ferments au cours des tubages successifs. Aussi conseillons-nous vivement de ne pas se

contenter d'examiner l'activité d'un seul ferment pancréatique, mais de doser les trois ferments, ou tout au moins les plus importants, la lipase et la trypsine pour juger de l'activité sécrétoire du pancréas.

C'est d'ailleurs un fait sur lequel avait insisté Einhorn au cours de ses premières recherches sur l'activité enzymique du liquide duodénal.

Ces constatations cependant diffèrent de celles de Bakin, qui avait observé chez le chien porteur de fistule pancréatique une proportionnalité dans la sécrétion des trois ferments.

*Conclusion.* — Nous pensons avoir nettement établi que l'activité tryptique varie d'un individu à l'autre, et chez un même sujet d'un dosage à l'autre et d'un tubage à l'autre; nous pensons également avoir montré que les activités tryptiques ne sont pas proportionnelles à la quantité de suc employé et qu'il n'y a pas de parallélisme entre les variations quantitatives des trois types de ferments.

Nous croyons inutile d'insister sur les erreurs que peuvent occasionner de telles variations.

Nous pensons donc qu'il est nécessaire, pour les éviter, d'observer les quelques recommandations suivantes :

1° Ne faire les prélèvements pour les dosages que sur une quantité importante de suc duodénal, environ 10 cc., bien mélangé;

2° Ne conclure à une insuffisance pancréatique que lorsque les résultats des dosages se montrent nettement inférieurs au cours de plusieurs tubages faits à quelques jours d'intervalle;

3° Enfin, il est nécessaire de doser les trois ferments pancréatiques, ou tout au moins les deux plus importants, qui sont la lipase et la trypsine.

CHAPITRE VII

## Les excitants de la Sécrétion Pancréatique Epreuve de la Sécrétion provoquée

Nous avons insisté plus haut sur la nécessité qu'il y a de faire l'exploration du pancréas par le tubage duodénal, le malade étant à jeun. Mais après de nombreux auteurs nous avons pensé que pour être absolument fixé sur la valeur de la sécrétion pancréatique, il était nécessaire de provoquer l'excitation de la glande. Il paraît légitime d'admettre, en effet, qu'un pancréas sain réagit mieux et plus complètement à cette excitation qu'un pancréas malade, et que, de cette manière, on peut, en comparant les quantités de suc obtenues et leur valeur enzymatique avant et après l'excitation, avoir des renseignements précieux sur l'activité de la glande.

Il semble, a priori, très facile d'exciter la sécrétion pancréatique. Il suffirait d'injecter dans le duodénum une des nombreuses substances proposées par les physiologistes, comme excitants certains de cette sécrétion.

Mais, en pratique, le problème est beaucoup plus compliqué, car les substances que nous injectons dans le duo-

dénum n'ont pas d'action uniquement sur le pancréas et provoquent très souvent également un afflux considérable de suc gastrique, de bile et de suc intestinal, tous facteurs qui, comme nous l'avons déjà vu, amènent, soit par dilution, soit par action directe sur les ferments, des perturbations énormes dans les résultats obtenus.

Nous avons essayé de fixer, au cours de nombreuses expériences, une substance qui aurait une action presque élective sur le pancréas ne provoquant qu'un léger afflux de bile, de suc gastrique et de suc intestinal.

Ce sont les résultats obtenus au cours de ces expériences que nous avons communiqués à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris avec MM. Chiray et Lebon.

Nous allons reprendre ici les points de cette communication intéressant plus spécialement la trypsine.

Nous avons étudié comme excitants du pancréas principalement l'acide chlorhydrique, l'éther, le sufate de magnésie, les peptones, l'insuline, les graisses, la pilocarpine, la sécrétine, l'histamine et le lait.

### 1° Acide chlorhydrique

Les physiologistes ont depuis longtemps établi que l'excitant normal de la sécrétion pancréatique est l'acide chlorhydrique du chyme stomacal. Les auteurs ont montré que l'acide du chyme gastrique libère dans la muqueuse duodénale une sécrétine que le courant sanguin porte au pancréas. Ils ont, en outre, démontré que l'action de cette sécrétine sur la glande déclanche la sécrétion.

De nombreux auteurs, parmi lesquels nous citerons Deloch, Carnot et Libert, Mac Clure et ses collaborateurs, ont essayé d'exciter la sécrétion pancréatique en injectant dans le duodénum même, à l'aide de la sonde d'Einhorn, une solution d'acide chlorhyrique.

Deloch injecte 30 centimètres cubes d'une solution décinormale d'acide chlorhydrique; Carnot et Libert emploient une solution à 2 p. 1.000 aqueuse ou albumineuse.

Ces auteurs constatent à la suite de cette injection une augmentation de la sécrétion et de l'activité digestive du suc duodénal à peu près constante.

Cependant dans deux expériences, Libert a constaté une baisse de l'activité enzymique; il explique cette diminution par un spasme des canaux excréteurs du pancréas.

Nous avons repris ces expériences et avons pratiqué l'épreuve de l'acide chlorhydrique chez dix sujets présumés normaux au point de vue digestif, et nos résultats ont été très différents de ceux observés par les auteurs précédents.

Nous injectons dans le duodénum 30 cc. d'une solution d'acide chlorhydrique à 3 p. 1000 et étudions comparativement avant et après l'injection, le débit du suc duodénal, sa richesse en ferments et sa densité en pigments.

Nous avons condensé dans le tableau I les résultats de ces expériences relatifs à la trypsine.

TABLEAU I

**Etude comparative du suc recueilli avant et après l'instillation intraduédonale d'une solution d'acide chlorhydrique.**

| SUJET | AVANT H Cl. | | | APRÈS H Cl. | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PIGMENTS (*a*) | ECOULEMENT en 10' | TRYPSINE | PIGMENTS | ECOULEMENT en 10' | TRYPSINE |
| I | 1/10.000 | 4 cc. | 16.4 | 1/5.000 | 15 cc. | 10,8 |
| II | 1/3.000 | 5 cc. | 13,1 | 1/5 000 | 7 cc. | 11.4 |
| III | 1/5.000 | 10 cc. | 8,2 | 1/5.000 | 10 cc. | 18,2 |
| IV | 1/15 000 | 3 cc. | 19,3 | 1/15 000 | 8 cc. | 18,7 |
| V | 1/4 000 | 5 cc. | 10,5 | 1/3.000 | 9 cc. | 7,8 |
| VI | 1/3 000 | 7 cc. | 13,1 | 1/4.000 | 8 cc. | 14,2 |
| VII | 1/3 000 | 6 cc. | 12,5 | 1/4 000 | 10 cc. | 8,7 |
| VIII | 1/15 000 | 10 cc. | 7 | 1/15 000 | 15 cc. | 7,3 |
| IX | 1/3 000 | 10 cc. | 17,4 | 1/4 000 | 15 cc. | 14,5 |
| X | 1/10 000 | 9 cc. | 8,7 | Meltzer provoqué | 23 cc. | 9,4 |
| XI | | | 10 2 | | | |
| XII | 1/5 000 | | 11,5 | 1/1 000 | | 11.9 |

(*a*) La densité pigmentaire a été fixée selon la méthode de Fouchet.

*Début de l'écoulement.* — L'instillation acide est souvent suivie d'un arrêt momentané de la sécrétion duodénale. Puis au bout de 2 à 5 minutes, l'écoulement reprend très abondant, continu ou intermittent et sans rythme particulier, pouvant quelquefois se prolonger fort longtemps. On peut ainsi obtenir un volume énorme de suc duodénal jusqu'à 100 et 120 cc. en une heure. Cependant nous avons observé une fois un arrêt dans la sécrétion après l'injection d'HCl sans qu'on puisse incriminer une lésion du pancréas.

*Richesse du suc en bile.* — La richesse pigmentaire du suc duodénal est tantôt diminuée, tantôt augmentée après l'injection d'acide. Cependant l'augmentation de la teneur en pigments nous a paru plus fréquente; et dans un de nos cas nous avons eu une véritable bile vésiculaire.

*Richesse du suc en trypsine.* — Comme on le constatera à l'examen du tableau I, nous sommes loin de trouver une augmentation constante de l'activité tryptique après l'épreuve de l'acide chlorhydrique puisque dans six cas sur dix, chez les sujets normaux, nous avons constaté une diminution de cette activité.

Ces constatations concordent avec celles de Mc Clure et ses collaborateurs qui, après injection intrastomacale d'eau, injection qui provoque une abondante sécrétion d'acide gastrique, ne constatent pas une augmentation du taux des ferments digestifs dans le liquide duodénal. D'autre part, ces mêmes auteurs font remarquer qu'il n'y a pas de parallélisme entre la valeur digestive du suc duodénal et sa concentration en ions hydrogène.

Ces auteurs refusent à l'acide chlorhydrique toute action sur la sécrétion pancréatique et pensent que cette sécrétion est provoquée uniquement par les produits de la digestion gastrique.

Nous pensons que cette explication est par trop arbi-

traire et antiphysiologique et nous proposons une explication beaucoup plus rationnelle, à notre avis, de cette diminution de l'activité fermentaire après l'injection d'acide chlorhydrique.

L'acide chlorhydrique qu'on instille dans le duodénum n'agit pas seulement sur le pancréas, mais aussi sur le foie, sur la vésicule biliaire et sur l'intestin.

« L'introduction d'acide dans l'intestin, dit Terroine, provoque une sécrétion intestinale facile à mettre en évidence chez un animal porteur d'une fistule de Thiry ». Cette sécrétion serait assez abondante puisqu'on a pu recueillir en deux minutes sept centimètres cubes de suc entérique dans la première portion du duodénum et deux dans la seconde portion.

D'autre part, Falloise, Wertheimer, Enriquez et Hallion ont constaté une augmentation très marquée de la sécrétion biliaire, la vésicule étant ligaturée après injection d'acide chlorhydrique.

Enfin, nous avons constaté que cette injection pouvait provoquer quelquefois une contraction de la vésicule donnant un suc duodénal absolument semblable à celui obtenu par l'injection de la solution de sulfate de magnésie.

Toutes ces constatations physiologique et clinique nous font penser que l'acide chlorhydrique, provoquant une sécrétion duodéno - bilio - pancréatique, et n'ayant pas action élective sur le pancréas, les ferments pancréatiques subissent de ce fait une dilution et une altération qui expliquent les résultats, en apparence, opposés à ceux de la physiologie, que nous obtenons dans nos expériences.

Ces causes d'erreurs nous ont fait renoncer à l'emploi de l'acide chlorhydrique comme excitant de l'activité pancréatique.

### 2° L'ether et l'épreuve de Katsch

L'auteur allemand Katsch, se basant sur une expérience de Claude Bernard, a proposé d'injecter de l'éther dans le duodénum, afin de provoquer la sécrétion pancréatique.

Voici sa technique : injecter dans la sonde lentement et de préférence goutte à goutte 1 à 4 cc. d'éther sulfurique.

Quelques minutes après l'injection on recueillerait, chez les sujets normaux, un suc duodénal très abondant (30 à 80 cc.) opaque, faiblement coloré, et extrêmement riche en ferments pancréatiques; l'éther serait donc un excitant très puissant de la sécrétion de cette glande. Chez les sujets atteints de lésions pancréatiques mêmes légères, la sécrétion provoquée par l'éther serait nulle ou très faible et sa valeur enzymique très diminuée.

Katsch dit que l'instillation intra-duodénale d'éther ne présente aucun inconvénient et la propose comme moyen thérapeutique dans les cas d'insuffisance glandulaire.

Les épreuves expérimentales que nous avons faites sur des sujets normaux et celles que notre ami Lebon a faites sur le chien et sur un malade porteur d'une fistule pancréatique, sont en contradiction avec les conclusions de Katsch.

#### a) *Action de l'éther sur la sécrétion pancréatique de l'homme normal*

Chez huit sujets supposés normaux nous avons pratiqué l'injection intra-duodénale d'éther et comparé les caractères du suc duodénal avant et après l'injection.

Nous avons résumé les résultats de nos expériences relatifs à la trypsine dans le tableau II.

TABLEAU II

**Etude comparative du suc recueilli avant et après l'instillation intraduodénale d'éther.**

| SUJET | AVANT ETHER | | | APRÈS ETHER | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PIGMENTS | ECOULEMENT en 10' | TRYPSINE | PIGMENTS | ECOULEMENT en 10' | TRYPSINE |
| I | 1/10.000 | 5 cc. | 19.5 | 1/5.000 | 10 cc. | 8,6 |
| II | 1/5.000 | 11 cc. | 9,7 | 1/4.000 | 18 cc. | 6,8 |
| III | 1/5.000 | 5 cc. | 12 | 1/10.000 | 12 cc. | 17,6 |
| IV | 1/4.000 | 6 cc. | 17,3 | 1/5.000 | 15 cc. | 15 2 |
| V | 1/5.000 | 10 cc. | 10,5 | 1/10.000 | 20 cc. | 13 |
| VI | 1/3.000 | 11 cc. | 16 8 | 1/3.000 | 12 cc. | 17 9 |
| VII | 1/5.000 | 12 cc. | 8,7 | Meltzer provoqué | 16 cc. | 7,8 |
| VIII | 1/5 000 | 9 cc. | 10,5 | 1/3 000 | 11 cc. | 9 |

*Ecoulement du suc d'éther.* — Après un temps d'arrêt inconstant l'écoulement duodénal est généralement très abondant. Dans un cas nous avons recueilli 20 cc. de suc duodénal en 20 minutes.

*Richesse du suc d'éther en bile.* — Contrairement à ce que dit Katsch, le suc duodénal obtenu après instillation d'éther, s'est montré plusieurs fois plus riche en pig-

ments biliaires que le suc obtenu avant l'épreuve. Dans un cas nous avons même obtenu une véritable décharge de bile vésiculaire comparable à celle que l'on obtient après l'épreuve de Meltzer-Lyon.

Ces constatations sont d'ailleurs les mêmes que celles faites par Deloch.

*Richesse du suc d'éther en trypsine.* — Le dosage de la trypsine dans le suc d'éther nous a donné des résultats ne concordant pas avec ceux de l'auteur allemand.

En effet, sur huit sujets normaux, chez lesquels nous avons pratiqué l'épreuve de Katsch, nous avons cinq fois une diminution de l'activité tryptique et trois fois seulement une augmentation de cette activité.

Nous expliquons ceci par le fait que, comme pour l'acide chlorhydrique, l'éther provoque une sécrétion bilio-intestinale, qui en diluant et en modifiant les ferments, rendent tous dosages comparatifs impossibles.

b) *Action de l'éther sur la sécrétion pancréatique du chien*

Lebon, expérimentant sur trois chiens porteurs de fistules wirsungiennes temporaires, a constaté que l'éther ne provoquait qu'une sécrétion très modérée du pancréas et que cette sécrétion était très inférieure à celle qu'il obtenait par l'acide chlorhydrique.

c) *Action de l'éther sur la sécrétion pancréatique d'un malade porteur d'une fistule pancréatique externe*

Chez un malade de M. le Professeur agrégé Villaret, porteur d'une fistule pancréatique externe, Lebon a également pu étudier l'action de l'éther sur la sécrétion pancréatique externe. Chez ce sujet l'instillation intra-duodénale d'éther n'a pas provoqué d'augmentation de la sécrétion pancréatique, tandis que l'instillation d'acide

chlorhydrique a déterminé un abondant écoulement de ce suc.

Pour toutes ces raisons nous avons également abandonné l'éther comme excitant pancréatique. Cependant nous ferons remarquer que dans ses récents travaux Katsch est revenu sur ses premières affirmations. Il pense maintenant que seule l'absence totale de sécrétion provoquée après l'instillation d'éther indique l'existence d'une lésion du pancréas.

Divers auteurs ont repris cette épreuve dernièrement. En Allemagne, Deloch, Isaac Krieger, Grotte; en France, le Professeur Marcel Labbé et ses collaborateurs Nepveux et Adlersberg, viennent de lui consacrer un important mémoire.

Ces divers auteurs, pour éviter l'abondante excrétion de bile que provoque l'éther, conseillent de vider la vésicule, dans un premier temps, à l'aide d'une injection intra-duodénale de sulfate de magnésie.

Dans les expériences précédentes nous n'avons pas pris ce soin et c'est ce qui explique, peut-être, les résultats négatifs que nous a donnés l'épreuve de Katsch.

Nous ajouterons que l'instillation d'éther, loin d'être aussi inoffensive que le prétend Katsch, peut provoquer, même lorsqu'elle est faite lentement et en goutte à goutte, des douleurs extrêmement vives avec rougeur de la face et accélération du pouls.

Ce sont toutes les raisons que nous avons données plus haut et aussi cette deuxième qui nous ont poussés à abandonner l'épreuve de Katsch.

### 3° Sulfate de magnésie

Carnot et Libert pensent que l'injection intra-duodénale de sulfate de magnésie ne provoque pas seulement une contraction vésiculaire avec relachement du sphincter d'Oddi mais également une sécrétion pancréatique.

Cette affirmation est en désaccord avec les résultats observés par Lebon chez trois chiens porteurs de fistules temporaires du canal de Wirsung, chez lesquels l'instillation de sulfate de magnésie dans le duodénum n'a jamais provoqué d'activation de la sécrétion pancréatique externe.

Villaret et Besançon, chez un malade porteur d'une fistule pancréatique externe, n'ont également pas constaté l'activation de la sécrétion pancréatique par l'injection intra-duodénale à l'aide de la sonde d'Eihorn de sulfate de magnésie en solution à 33 p. 100. Au contraire, l'injection d'une solution d'acide chlorhydrique leur a donné un afflux très important de suc pancréatique.

Nous avons insisté plus haut sur la nécessité qu'il y avait de ne pas faire de recherches sur l'activité tryptique du suc duodénal, dans le suc obtenu après épreuve de Meltzer-Lyon, l'afflux de bile vésiculaire provoquant la dilution et la modification de ce ferment. Les constatations que nous venons de signaler ne font que confirmer cette recommandation.

### 4° Les peptones

Une solution de peptone de Witte, injectée dans le duodénum ne provoque pas de sécrétion pancréatique.

Frouin, Damade et Grailly ont montré l'inactivité de cette solution sur le pancréas, et bien plus, ils ont trouvé en ajoutant des peptones aux solutions chlorhydriques, que l'action de ces dernières se trouvait diminuée.

L'épreuve de Stepp comme l'épreuve de Meltzer-Lyon doit donc être réservée à l'exploration de la vésicule biliaire.

### 5° L'insuline

Colazza et Dubief disent que l'insuline en injection intraveineuse provoque la sécrétion externe du pancréas, et en même temps celle du foie et de l'intestin.

Ces résultats n'ont pas été confirmés par les expériences de Lambert et Hermann, qui injectant par voie intraveineuse de l'insuline à des chiens morphinisés, à la dose d'une unité physiologique par kg. d'animal, n'ont jamais observé d'activation de la sécrétion pancréatique.

Ces résultats négatifs ont été confirmés par Villaret et J. Besançon d'après leurs constatations sur leur malade atteint de fistule pancréatique et par Lebon, à la suite de ses expériences sur trois chiens porteurs de fistules pancréatiques externes.

### 6° Les graisses

Comme le démontrent de nombreux travaux de physiologie, les graisses et en particulier les huiles, provoquent la sécrétion pancréatique, mais elles provoquent également une abondante sécrétion biliaire qui vient diluer et modifier les ferments et rend l'emploi des graisses impropres à l'épreuve de la sécrétion pancréatique provoquée.

### 7° La pilocarpine

La pilocarpine a le même gros inconvénient, et quoiqu'elle soit un activant de la sécrétion pancréatique, nous avons presque toujours eu une diminution de l'activité tryptique après injection sous-cutanée d'une solution de pilocarpine.

### 8° La sécrétine

Nous avons essayé de provoquer la sécrétion pancréatique par l'injection sous-cutanée d'une solution de sécrétine (1).

Nous n'avons constaté que rarement une augmentation de l'activité tryptique après une telle injection. Ce fait ne saurait surprendre, puisque de nombreux auteurs ont établi que l'action de la sécrétine ne s'exerce pas seulement sur le pancréas, mais également sur d'autres glandes et qu'elle provoque, en particulier, celle de l'estomac.

Peut-être l'injection intraveineuse de sécrétine serait-elle plus active; mais, comme le font remarquer Carnot et Libert, un tel procédé ne serait peut-être pas sans danger en raison de l'action hypotensive que possèdent les injections d'extraits d'organes dans les veines.

### 9° L'histamine

L'injection sous-cutanée d'histamine ne constitue pas non plus un moyen pratique d'exciter la sécrétion pancréatique. Si, comme l'ont établi les recherches de Marie Skarynska, l'histamine possède une certaine action sur cette sécrétion, cette action est moindre que celle de la sécrétine. Par ailleurs, l'histamine déterminant en général un abondant écoulement de suc stomacal, l'injection de ce produit provoque (comme nous l'avons vu dans un cas) de nombreux passages gastriques qui viennent troubler le suc duodénal et le rendent ainsi impropre au dosage des enzymes pancréatiques.

---

(1) Nous avons employé dans ces recherches une sécrétine purifiée préparée par un procédé voisin de celui qui est utilisé pour l'insuline par MM. H. Penau et H. Simonet qui ont bien voulu mettre ce produit à notre disposition.

L'épreuve de l'histamine doit donc rester une épreuve d'exploration gastrique dont Carnot et Libert ont montré tout dernièrement l'intérêt pour le diagnostic des troubles sécrétoires de l'estomac.

### 10° Le lait et l'épreuve de la sécrétion pancréatique provoquée

De toutes les substances dont nous avons étudié l'action sur la sécrétion pancréatique, c'est le lait qui, jusqu'à présent, nous a donné les résultats les plus constants et les plus fidèles.

Voici comment nous pratiquons cette épreuve du lait :

La sonde duodénale étant en place, nous recueillons une première fois du suc duodénal dans lequel nous dosons les ferments pancréatiques. Puis nous injectons dans la sonde 60 centimètres cubes de lait bouilli et tiède (1). Cette instillation est immédiatement suivie d'une injecion de quelques centimètres cubes d'eau tiède afin de débarrasser la sonde des particules de lait qu'elle pourrait contenir. A ce moment nous obturons l'extrémité de la sonde pendant une demi-heure environ. Au bout de ce temps nous aspirons légèrement par l'extrémité de la sonde et recueillons le liquide duodénal qui s'écoule. Les premières parties de liquide recueilli se trouvent en général troubles et contiennent quelques grumeaux de lait. Nous n'y faisons aucun examen, mais le suc ne tarde pas à devenir très clair et c'est sur ce liquide que nous faisons porter nos recherches.

Nous avons réuni dans le tableau III les résultats obtenus sur onze sujets normaux sans aucune affection du tube digestif.

---

(1) Dans nos dernières expériences nous faisons précéder l'instillation intraduodénale de lait, d'une instillation d'une solution de sulfate de magnésie, n'injectant le lait que lorsque la vésicule s'est complétement vidée et que la bile est redevenue claire.

TABLEAU III

**Etude comparative du suc recueilli avant et après l'instillation intraduodénale du lait.**

| SUJET | AVANT LAIT | | APRÈS LAIT | |
|---|---|---|---|---|
| I | PIGMENTS | TRYPSINE | PIGMENTS | TRYSINE (*a*) |
| II | 1/4.000 | 7 | 1/4 000<br>1/10.000 | 11,7<br>7 |
| III | 1/5.000 | 11 5 | 1/5 000 | 12,5<br>10,5 |
| IV | 1/10.000 | 9,5 | 1/5.000<br><br>1/5.000 | 7<br>11<br>9,8 |
| V | 1/15 000 | 7,8 | 1/10.000 | 16,6<br>14,9<br>11,8 |
| VI | | 10,5 | | 8,5<br>9,6 |
| VII | | 13,8 | | 15.1 |
| VIII | | 6,7 | | 6,2<br>7,6<br>9,4<br>7,5 |
| IX | 1/4.000 | 10,1 | 1/2 000 | 10,6<br>12,4<br>10,4 |
| X | | 18,2<br>11,5 | | 19,6<br>13,5 |

(*a*) Les dosages de trypsine, après l'injection de lait, sont faits de quart d'heure en quart d'heure, le premier étant pratiqué une demi-heure après l'injection de lait.

Comme on peut le constater à la lecture du tableau III, dans neuf cas le liquide recueilli après l'injection de lait a présenté une augmentation du pouvoir protéolytique.

Chez les sujets II et III pour lesquels l'épreuve de l'excitation provoquée a été positive avec le lait, cette même épreuve se montra négative avec l'éther et l'acide chlorhydrique.

Ces dernières constatations qui ont la valeur de contre-expériences nous paraissent très démonstratives.

On pourrait nous objecter que le lait active, par sa seule présence, les ferments pancréatiques. Nous avons plusieurs fois comparé le pouvoir protéolytique d'un suc duodénal pur et celui du même suc mélangé avec du lait sans jamais constater de différences appréciables.

Les auteurs américains, en particulier Mac Clure et ses collaborateurs, ont étudié l'action activante du lait, de la crème, du fromage et des œufs sur la sécrétion duodénale.

Ils donnent ces différentes substances sous forme de repas important de 300 cc. pris par la bouche et non par la sonde. Le contenu duodénal est examiné ensuite d'heure en heure.

Nous avons pensé que les épreuves, faites dans ces conditions, étaient beaucoup trop longues et fatigantes pour le malade; en plus de cela les repas étant pris par la bouche et stationnant un long moment dans l'estomac, l'action activante des substances ingérées n'est pas démontrée et l'on est en droit de se demander si l'activation de la sécrétion pancréatique n'est pas due uniquement à la sécrétion gastrique.

Cependant, nous ajouterons qu'après leurs épreuves des repas de lait, de crème et de fromage, Mc Clure et ses collaborateurs obtiennent des activations du pouvoir protéolytique absolument analogues à celles que nous obtenons lorsque nous injectons le lait dans le duodénum même.

Silverman et Denis, qui emploient la méthode de

Mc Clure, expérimentant chez un malade porteur de fistule duodénale, ont également trouvé une activation très nette de l'activité protéolyique après des repas de lait, de fromage et d'albumine d'œuf.

Ces différents résultats nous font penser que l'injection intraduodénale de lait est un excitant très puissant de la sécrétion pancréatique.

Damade et Grailly, qui avaient vu le même fait, ont pensé que le rôle excito-sécrétoire du lait est lié aux graisses qu'il contient cette hypothèse nous semble légitime, car les expériences que nous avons faites avec du lait écrémé ne nous ont jamais donné d'augmentations du pouvoir protéolytique comparables à celles obtenues avec du lait ordinaire.

*Conclusion.* — Il nous paraît essentiel, lorsque l'on recherche l'activité de la sécrétion pancréatique, de faire l'épreuve de la sécrétion provoquée.

Nous avons, au cours de nombreuses expériences, essayé les différentes substances excito-secrétoires qui ont été proposées. La plupart de ces substances nous ont donné des résultats peu satisfaisants. Leur défaut commun est de provoquer en même temps que la sécrétion pancréatique, des sécrétions gastriques biliaires et intestinales qui viennent masquer et modifier l'activation que nous recherchons. Ainsi en est-il de l'acide chlorhydrique, l'éther, le sulfate de magnésie, les peptones, l'insuline, les graisses, la pilocarpine, la sécrétine, l'histamine.

Seul le lait nous a paru avoir une action plus particulière sur la sécrétion pancréatique.

Aussi pensons-nous que l'épreuve du lait peut, dans certains cas, rendre de grands services dans l'appréciation de la valeur fonctionnelle du pancréas.

CHAPITRE VIII

# Dosage de la trypsine dans le liquide duodénal au cours des affections hépatiques, biliaires et pancréatiques

L'étude de la sécrétion pancréatique externe par le tubage duodénal montre-t-elle souvent des déficiences dans les activités enzymiques pouvant faire conclure à une lésion du pancréas ? C'est ce que nous avons essayé de fixer en étudiant de nombreux malades atteints d'affections du foie, des voies biliaires et du pancréas.

Nous allons exposer nos conclusions au cours de ce chapitre. On sera certainement surpris de constater que les cas où nous avons trouvé une insuffisance sont beaucoup moins fréquents que dans les publications des nombreux auteurs, qui se sont déjà occupés de cette question. Nous pensons que la cause de cette différence est due à ce fait que les auteurs, qui concluent si souvent à une déficience pancréatique, n'ont pas suffisamment vu les grandes variations physiologiques de la sécrétion du pancréas, variations sur lesquelles nous avons longuement attiré

l'attention et qu'ils se sont contentés, pour affirmer leur diagnosic, d'un seul examen du liquide duodénal.

Les légères insuffisances de la sécrétion externe du pancréas sont assez difficiles à mettre en évidence, car souvent un très petit îlot de glande, resté sain, suffit largement à assurer la digestion et à donner des résultats normaux aux dosages.

Nous ne pensons pas cependant qu'il faille renoncer à mettre en évidence les lésions discrètes du parenchyme glandulaire. Nous croyons que lorsque l'épreuve de la sécrétion provoquée du pancréas sera définitivement bien fixée, on pourra facilement constater dans ces cas des diminutions très nettes de la sécrétion des ferments.

Comme nous l'avons montré plus haut, l'épreuve du lait nous semble être celle qui donne les résultats les plus fidèles.

Ayant conduit simultanément nos recherches sur l'excitation provoquée et celles que nous exposons dans ce chapitre, nous n'avons pu expérimenter l'épreuve du lait que chez de très rares malades, et le nombre de nos résultats est insuffisant pour apporter une conclusion définitive. Nous pensons qu'il serait intéressant, et nous nous promettons de le faire dans une nouvelle série d'expériences, d'exciter systématiquement les pancréas de nombreux malades, atteints d'affections suspectes du carrefour duodénal, et nous croyons que l'on pourra souvent ainsi diagnostiquer des lésions du parenchyme pancréatique totalement méconnues.

## I. — Affections du pancréas.

1° *Dosage de la trypsine dans les pancréatites aiguës.*

En général, au cours des pancréatites aiguës, on constate une diminution très marquée de l'activité tryptique.

Qu'elles soient simplement catarrhales, ou bien hémorragiques, ou gangréneuses, on trouve, la plupart du temps, des chiffres nettement inférieurs et quelquefois même une absence complète de ferments dans le liquide duodénal.

Einhorn, le premier, a constaté cette diminution de l'activité fermentaire au cours des inflammations du parenchyme pancréatique.

Weill, de Bruxelles, a pu diagnostiquer une pancréatite catarrhale aiguë par la seule constatation d'une déficience de la sécrétion pancréatique.

Mac Clure et ses collaborateurs trouvent que la pancréatite aiguë donne plus souvent une dissociation de la concentration des enzymes.

Nous noterons cependant que le tubage duodénal est difficilement employable dans les cas de pancréatites hémorragiques et gangréneuses. Ces affections sont si douloureuses que de pareils moyens d'investigation seraient par trop cruels et dangereux. D'ailleurs, dans ces cas, on n'a guère le temps de tergiverser et il faut dès qu'on soupçonne de telles lésions, céder la place au chirurgien.

Dans les cas d'hémorragie du pancréas, on a quelquefois une diminution de l'activité des ferments. Mais cette diminution n'est pas constante et l'on peut avoir des chiffres absolument normaux, surtout lorsque l'hémorragie a lieu dans le corps ou dans la queue de la glande.

Chabrol cite le cas d'un malade, opéré par Bergeret, dont le pancréas était le siège d'un volumineux hématome, alors que le liquide duodénal digérait activement les milieux préconisés par Carnot et Mauban pour le dosage des ferments.

Marcel Labbé a également observé un malade atteint de kyste du pancréas chez lequel le tissu glandulaire sain se trouvait réduit à un moignon de 2 centimètres et qui n'avait qu'une insuffisance pancréatique légère.

2° *Dosage de la trypsine dans les cancers de la tête du pancréas.*

Dans les cancers de la tête du pancréas l'examen du liquide duodénal montre une absence totale ou presque totale de ferments pancréatiques. Tous les auteurs sont d'accord sur ce point.

Nous citerons deux observations particulièrement intéressantes qui illustreront ce que nous venons de dire.

La première a été faite sur un malade du professeur Carnot :

OBSERVATION I

Une femme atteinte d'ictère chronique par rétention particulièrement intense entre dans le service du Professeur Carnot. L'état général est bon, le foie gros, la vésicule palpable piriforme et très dure.

Etant donné le bon état général, on hésite à poser le diagnostic d'ictère néoplasique. L'état de la vésicule fait penser à une lithiase.

On pratique alors un tubage duodénal qui donne un liquide incolore, alcalin, sans pigments ni sels, mais sans ferments pancréatiques.

On pu alors poser le diagnostic d'obstruction mixte cholédoco-pancréatique par néoplasme de la tête du pancréas.

A l'autopsie on constata un cancer de la tête du pancréas avec metastases hépatiques. La vésicule était distendue par un très volumineux calcul qui moulait toute la cavité, ce qui expliquait sa dureté.

Nous devons la deuxième observation à l'obligeance du docteur Lebon, qui a bien voulu nous permettre de la publier et que nous remercions vivement :

OBSERVATION II

Malade âgée de 50 ans.

Dans ses antécédents on note plusieurs crises de coliques hépatiques parfois suivies de subictère.

Subitement, sans crise douloureuse, s'établit un ictère par rétention, extrêmement intense avec poussées thermiques entre 38° et 38°5.

Foie gros, non douloureux; vésicule non perçue.

Le passé lithiasique non douteux de cette malade faisait penser à une obstruction calculeuse du choledoque.

Le docteur Lebon pratiqua chez cette malade trois tubages.

Le liquide duodénal ramené était à chaque examen alcalin, incolore, sans sels, ni pigments biliaires et sans ferments pancréatiques.

Lebon posa le diagnostic de cancer de la tête du pancréas, avec lithiase vésiculaire.

La malade mourut au bout de six semaines de bronchopneumonie et à l'autopsie on put constater un néoplasme de la tête du pancréas et d'autre part un vésicule scléro-atrophique dont la cavité contenait trois calculs.

Le canal choledoque était distendu et contenait une bile sombre, avec de nombreux polynucléaires.

Ces deux observations nous montrent combien le dosage des ferments, dans le liquide duodénal prélevé par tubage, peut rendre de service dans le diagnostic des ictères par rétention, puisque dans ces deux cas il a permis d'affirmer la contribution d'un néoplasme de la tête du pancréas dans la pathogénie de la maladie.

Dans un cas plus récent que nous avons vu à l'hôpital Saint-Joseph, chez un malade atteint d'ictère par rétention, avec mauvais état général, et chez qui le diagnostic de cancer de la tête du pancréas paraissait à peu près certain, la présence de ferments pancréatiques en quantité

assez abondante dans le suc duodénal, nous a fait douter de ce diagnostic. A l'heure actuelle, l'évolution de la maladie semble nous donner raison.

Cependant, cette absence de ferments pancréatiques dans le suc duodénal n'est pas absolument constante. Lebon, Grossman, Jones et Castle ont observé des cas de cancers dans la tête du pancréas sans grande insuffisance fermentaire. Ces cas sont d'ailleurs assez rares; mais ici, comme toujours, c'est la symptomatologie clinique qui doit guider dans le diagnostic et c'est seulement dans les cas où le laboratoire et la clinique sont d'accord que l'on est en droit de conclure.

Avant de terminer avec cette question des cancers de la tête du pancréas, nous rappelerons brièvement les règles posées par Carnot et Gaehlinger dans les cas d'ictère par rétention :

1° Si dans le suc duodénal on trouve à la fois une rétention biliaire et une rétention pancréatique, sans présence de sang, le plus souvent il faut penser à un néoplasme de la tête du pancréas;

2° S'il y a rétention biliaire et pancréatique, avec présence de sang, il faut penser à un cancer de l'ampoule de Vater et des régions voisines et la recherche des éléments cellulaires pourra rendre de grands services;

3° S'il y a rétention biliaire sans rétention pancréatique, il faut plutôt pencher pour une compression des voies biliaires, directement par calcul ou par un néoplasme primitif ou indirectement par des ganglions ou des adhérences.

### 3° *Dosage de la trypsine dans les cancers de la queue et du corps du pancréas.*

Dans de pareilles affections, les chiffres trouvés aux dosages sont généralement normaux, car les îlots de

glande restés sains du côté de la tête du pancréas suffisent à assurer la digestion.

Nous pensons cependant qu'en excitant la glande pancréatique comme nous l'avons indiqué plus haut, on pourrait, dans ces cas, trouver des insuffisances très marquées de la sécrétion. L'excitation par le lait nous paraît particulièrement indiquée dans ces cas.

## II. — Affections du Foie et des voies Biliaires.

Parmi les affections du foie et des voies biliaires, nous avons particulièrement étudié celles qui s'accompagnent le plus souvent de lésions diffuses du pancréas, et parmi celles-ci nous avons tout spécialement fixé notre attention sur les cirrhoses du foie et sur les cholécystites.

### 1° *Dosage de la trypsine dans les cirrhoses du foie.*

Au cours des cirrhoses hépatiques, qu'elles soient atrophiques ou hypertrophiques, nous avons toujours trouvé des chiffres tryptiques normaux. Sur treize cas de cirrhose atrophique et huit de cirrhose hypertrophique, nous n'avons pas pu mettre une seule fois en évidence une insuffisance de l'activité tryptique, tandis que l'activité lipasique ne se montrait que dans deux cas au-dessous de la normale.

Le dosage de la lipase nous semble, ici comme ailleurs, donner une image beaucoup plus fidèle de l'activité du pancréas. En effet, dans un des cas où ce ferment s'est montré déficient, l'examen histologique montra une sclérose diffuse intra et périacineuse et également péricanaliculaire.

Au contraire, dans un cas où les deux ferments étaient normaux, l'examen histologique montra une structure normale de la glande avec légère infiltration leucocytaire périacineuse.

Nous n'avons pu que dans de très rares cas pratiquer l'épreuve de la sécrétion provoquée chez les cirrhotiques. Mais les quelques résultats que nous avons déjà obtenus semblent montrer que le pancréas de ces malades répond beaucoup moins bien qu'un pancréas sain à une pareille excitation. L'emploi systématique de cette épreuve chez les cirrhotiques pourrait permettre de déceler chez eux des pancréatites chroniques absolument méconnues.

2° *Dosages de la trypsine au cours des ictères infectieux.*

Contrairement à Weill, de Bruxelles, qui a trouvé dans les ictères infectieux une diminution de l'activité tryptique, nous trouvons, au contraire, des chiffres généralement normaux et même au-dessus de la moyenne. Sur ce point nous nous rencontrons avec Mauban qui, lui aussi, a trouvé une hyperactivité des ferments au cours des ictères.

Mauban pense que cette hyperactivité est due, soit à la moindre dilution du suc pancréatique, mais cette hypothèse n'explique pas cette augmentation de l'activité fermentaire, dans les cas où la sécrétion biliaire n'est que peu diminuée, malgré l'ictère; « soit plus vraisemblablement à un phénomène de suppléance destiné à rétablir l'équilibre des phénomènes digestifs troublés par la diminution de la sécrétion biliaire ».

3° *Dosage de la trypsine au cours des cholécystites.*

On sait quels services rend le tubage duodénal dans le diagnostic des affections vésiculaires. Grâce à l'épreuve de Meltzer-Lyon, qui permet de recueillir la bile vésiculaire et de constater son caractère inflammatoire, on peut très facilement reconnaître l'infection de la vésicule.

Il est un fait également bien établi par les travaux de

Riedel, Opie, Mayo-Robson, Quenu et Duval, c'est la fréquence de la pancréatite au cours des cholécystites. De nombreux troubles digestifs présentés par les malades atteints de cholécystite dépendent des altérations associées du pancréas. Ces mêmes lésions peuvent être tenues comme responsables des séquelles digestives survenant après la cholécystomie.

Nous avons essayé de voir si, comme le prétendent certains auteurs, ces lésions se manifestent par une diminution constante de l'activité tryptique.

Cette affirmation nous paraît un peu exagérée et les résultats que nous avons obtenus chez nos malades ne concordent pas tout à fait avec ceux des auteurs américains. Nous ferons d'ailleurs remarquer que ces derniers ont utilisé dans leurs recherches des méthodes imprécises comme celle qui emploie les tubes de Mett.

Sur seize malades atteints de cholécystite, trois seulement nous ont donné des chiffres d'activité tryptique légèrement diminués, tandis que les treize autres avaient cette activité absolument normale.

Ces résultats sont tout à fait opposés à ceux de Piersol et Bockus, qui prétendent que dans 85 p. 100 des cholécystites la quantité moyenne de chaque enzyme est réduite de plus de 50 p. 100. Ces auteurs prétendent même faire de cette diminution de l'activité enzymique un test pour le diagnostic des affections inflammatoires de la vésicule.

Il nous semble que l'épreuve de la sécrétion provoquée pourrait, seule, mettre en relief les légères insuffisances pancréatiques qui accompagnent les cholécystites.

Nous n'avons pas non plus trouvé de diminution de l'activité fermentaire chez les cholecystectomisés, sauf dans les cas d'opérations anciennes, suivies de crises douloureuses fréquentes. Dans ces cas, la pancréatite scléreuse ne semble pas douteuse et paraît être indépendante de l'intervention.

*4° Dosage de la trypsine au cours de la lithiase biliaire.*

Dans la lithiase biliaire, l'activité enzymique n'est pas diminuée et c'est un signe qui permet souvent de différencier ces affections de celles du pancréas.

En cas de calcul du cholédoque, on a une rétention biliaire sans rétention pancréatique. Ces deux seuls signes nous ont permis de faire opérer dernièrement une malade en affirmant notre diagnostic de calcul du cholédoque qui a été confirmé par l'opération.

Mac Clure cite deux cas où malgré les symptômes cliniques du néoplasme il affirma la lithiase cholédocienne, uniquement en constatant les ferments en quantité normale dans le suc duodénal. Ce diagnostic fut d'ailleurs vérifié à l'intervention.

Cet auteur cependant, dans un cas de lithiase du cholédoque, trouva les ferments en quantité anormalement faible. Il s'agissait probablement de calculs enclavés dans la partie terminale du cholédoque et qui comprimaient le canal de Wirsung.

En cas de calcul du cystique, on n'a ni rétention pancréatique, ni rétention biliaire. Mais l'épreuve de Meltzer-Lyon est négative et permet d'affirmer qu'il y a un obstacle à l'écoulement de la bile vésiculaire.

*5° Dosage de la trypsine au cours des cancers des voies biliaires.*

Au cours des cancers des voies biliaires, on n'a généralement pas de rétention pancréatique et c'est un signe qui aidera au diagnostic.

Le cancer du cholédoque donne généralement un liquide duodénal alcalin, sans sels ni pigments biliaires, mais contenant beaucoup de sang.

Damade a observé un cas où le tubage ramenait une boue sanglante avec de nombreux polynucléaires. L'épreuve de Meltzer-Lyon provoquait une abondante hémorragie dans le liquide duodénal.

Rathery et Cambassédès également ont eu un cas d'ictère chronique néoplasique. Le malade ayant subi un tubage duodénal, on retira un liquide sans sels ni pigments biliaires, mais contenant, par contre, des ferments pancréatiques en quantité normale. Le diagnostic de cancer des voies biliaires fut vérifié à l'opération par Grégoire.

Au cours du cancer de l'ampoule de Vater, le liquide duodénal ne contient pas de bile et est très souvent hémorragique. Les ferments pancréatiques sont très souvent diminués ou absents. Cependant ils peuvent rester normaux, comme dans un cas de Carnot et Libert. C'était un malade présentant les symptômes d'un ictère du type néoplasique avec mauvais état général et dénutrition. Le liquide duodénal qui ne contenait pas de bile avait une activité enzymique supérieure à la normale. On fit le diagnostic de néoplasme de l'ampoule de Vater, type cholédocien, qui fut vérifié à l'autopsie.

*Conclusion.* — Comme nous l'avons dit au début de ce chapitre, le tubage duodénal pratiqué sans excitation du pancréas ne donne de résultats vraiment intéressants pour le diagnostic que dans les cas de grosses lésions de la tête du pancréas. Dans les cas de lésions moins marquées de la glande, les diminutions que l'on observe sont tellement variables et peu accentuées, qu'il est impossible d'affirmer sur cette simple constatation l'atteinte du parenchyme.

Nous pensons que les épreuves de l'excitation provoquée et particulièrement l'épreuve du lait, bien réglées, pourront, si elles sont employées systématiquement, mettre en relief ces lésions discrètes du pancréas.

## Conclusions

Les nombreuses expériences que nous avons faites et dont nous avons exposé les résultats au cours de ce travail, nous ont permis d'établir certaines conclusions relatives au dosage et aux variations des ferments pancréatiques, et plus particulièrement de la trypsine, prélevés par tubage duodénal.

Ce sont ces conclusions que nous allons reprendre et condenser ici :

1° De toutes les méthodes, proposées jusqu'à ce jour, pour l'estimation de la sécrétion pancréatique externe, le tubage duodénal est incontestablement la plus pratique et celle qui expose le moins à de graves erreurs;

2° Cette méthode, cependant, employée sans certaines précautions, que nous avons essayé de bien établir, pourrait donner des résultats absolument erronés sur la valeur de la sécrétion du pancréas;

3° La sécrétion pancréatique est soumise à des variations physiologiques multiples, dont nous avons longuement parlé; aussi conseillons-nous de ne conclure à une insuffisance glandulaire qu'après avoir répété les dosages sur plusieurs échantillons de liquide duodénal pris au cours d'un même tubage et au cours de tubages différents;

4° Il nous paraît nécessaire, pour explorer le pancréas et pour pouvoir y déceler une diminution de l'activité

glandulaire, d'exciter l'activité sécrétoire de cette glande. La difficulté d'une telle épreuve réside dans le choix d'un excitant qui aurait une action presque élective sur le pancréas. Un tel excitant, une fois trouvé, on pourrait établir une méthode d'exploration de cette glande comparable à toutes celles que l'on emploie actuellement pour l'exploration des glandes de l'estomac.

Après une étude détaillée de tous les excitants proposés jusqu'à ce jour, nous pensons que le lait est celui qui donne les meilleurs résultats, et l'épreuve du lait, telle que nous la pratiquons, semble devoir être riche en enseignements très intéressants sur la fonction pancréatique;

5° Chez les malades atteints d'affections hépatiques, biliaires ou pancréatiques, les recherches, que nous avons faites généralement avant d'avoir mis au point notre épreuve de la sécrétion provoquée, ne nous ont donné des résultats absolument concluants que dans les cas de grosses lésions, néoplasme ou sclérose, de la tête du pancréas.

Faut-il conclure que les affections du pancréas sont rares ? Nous ne le pensons pas. Nous croyons, au contraire, que les lésions de cette glande sont très fréquentes; mais que, étant donnée la faible quantité de ferments nécessaire au cours d'une digestion, ces insuffisances pancréatiques sont difficiles à déceler.

Nous sommes convaincus que, lorsque sera définitivement établie l'épreuve de la sécrétion provoquée du pancréas, on pourra constater très souvent des diminutions très nettes dans la sécrétion pancréatique externe.

*Vu le Doyen,* *Vu le Président,*

ROGER. ROGER.

*Vu et permis d'imprimer :*

*Le Recteur de l'Académie de Paris,*

LAPIE.

# Bibliographie


Achalme. — Du dosage de la trypsine dans l'évaluation du pouvoir antitryptique du sérum. (*Münch. med. Woch.*, n° 23, p. 2215, 1909).

Boas. — Ueber Darmsaftgewinnung beim Menschen. — *Centralblatt für Klin. med.*, 1889, n° 6, p. 97.

Boldyreff. — Sur le passage spontané ou provoqué du suc pancréatique dans l'estomac et sur la signification de ce phénomène pour la médecine pratique. — *Centralblatt. f. d. Gesâmte Physiologie und Pathologie des Staffwehsels*, 1908. — Analyse in *Arch. mal. de l'app. digestif*, 1909, n° 3, p. 175.

Bondi. — Der Selbstândige Drainage des Magens und Duodenums Wien. med. Woch, 1913. — *Archiv für Verdonungskr.*, Bd 19, 1913, n° 6, t. XXIV.

Bondi et Valk. — Zur Beurteilung der Pankreassaft sekretion. *Wien. med. Woch*, 1913.

Brulé. — Recherche sur les ictères. — Masson, Paris, 1922.

Carnot. — L'examen fonctionnel du pancréas. — *Journal médical français*, janvier 1921.

— Maladies des glandes salivaires et du pancréas. Nouveau traité de Médecine Gilbert et Carnot, fasc. XX, J.-B. Baillière et fils, édit., 1923.

Carnot et Goehlinger. — Le liquide duodénal dans le diagnostic des ictères chroniques. — *Paris Médical*, 19 mai 1923.

CARNOT et LIBERT. — De quelques applications pratiques du tubage duodénal au diagnostic et au traitement. — *Journal de médecine et de chirurgie pratiques*, tome XCIII, 7e cahier, 10 avril 1922.

CARNOT et MAUBAN. — Recherche clinique du ferment tryptique dans le suc duodénal. — *C. R.*, Société de Biologie, 13 avril 1918.

— Mesure quantitative des ferments pancréatiques du liquide duodénal. — *C. R.*, Société de Biologie, 19 février 1921.

CHABROL et BERNARD. — Les ictères. Actualités médicales. — Baillière et fils, 1921, Paris.

CHABROL, BERNARD et GAMBILLARD. — Le tubage duodénal dans les ictères et les cirrhoses du foie. — *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 21 décembre 1922.

CHACE (A.-F.) et HYERS (V.-C.). — The examination for diagnostic purpose of the enzyme activity of duodenal contents. — *Arch. of intern. medecin*, XII,, 628.

CHIRAY. — Les trois cholecystites chroniques. — *Journal médical français*, 10 février 1923, n° 4.

CHIRAY et BLUM. — *Presse médicale*, 14 octobre 1922, n° 82, p. 892.

CHIRAY et LEBON. — Le tubage duodénal. — Masson et Cie, Paris, 1924.

CHIRAY, LEBON et GOZLAN. — Introduction à l'étude de l'insuffisance pancréatique externe par le dosage des enzymes dans le suc duodénal prélevé par tubage. — *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, n° 37, 10 décembre 1925.

CHIRAY, LEBON et GOZLAN. — Les excitants de la sécrétion pancréatique externe et l'épreuve de la sécrétion provoquée. — *Bull. de la Société Médicale des Hôpitaux, de Paris*, n° 39, 24 décembre 1925, p. 1646.

CHIRAY, LEBON et MILOCHEVITCH. — Le dosage de la lipase dans le liquide duodénal par la méthode de Bondi. — *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 27 juillet 1923, p. 1282.

CHIRAY et MILOCHEVITCH. — Diagnostic et traitement des maladies de la vésicule biliaire par le réflexe duodénal vésiculaire provoqué. — Masson et Cie, Paris, 1924.

CHIRAY et PAVEL. — Physiologie de la vésicule biliaire. — *Presse Médicale*, n° 20, 11 mars 1925.

Mc CLURE, Vincent and Pratt. — *Journ. Exp. Medec.*, 1917, 25, 381.

Mc CLURE and WETTMORE. — Studies in Pancreatic Function. — *Boston Med. and. S. Journ.*, 187, 882, 14 déc. 1922.

Mc CLURE, WETTMORE and REYNOLDS. — New Methods for Estimating Enzymatic Activity of Duodenal Contents of Normal Man. — *Arch. Int. Medecine*, 27, 706, 15 juin 1921.

— Physical characteas and enzymatic of duodenal contents. — *Journ. of the American Medical Association*, 87, 1468, nov. 1921.

— Studies in Pancreatic Function. — The Enzymic concentrations of duodenal contents in Healt and Disease. — *The american Journal of the medical sciences*, mai 1924, vol. CLXVII, 626.

CROHN. — The diagnosis of the functional activity of the pancratic gland by means of ferment analyses of the duodenal contents and of the stoobs. — *The american Journal of the medical sciences*, CXLV, 393.

DAMADE. — Le tubage duodénal, sa technique. — *Journal Médical de Bordeaux*, t. XCLIV, 25 avril 1922, n° 8.

— Le tubage duodénal, ses applications au diagnostic. — *Journ. Médical de Bordeaux*, 10 mai 1922.

— Méthode pour l'examen chimique du liquide duodénal retiré par tubage. C. R. de la Soc. de Biologie, 2 mai 1922.

— Le tubage duodénal. — *Gazette des Hôpitaux*, n° 66, 26 août 1922.

DAMADE et GRAILLY. — Tubage duodénal. Rôle du facteur mécanique dans la sécrétion du suc duodénal. — C. R. de Biologie, 5 décembre 1922 et 9 janvier 1923.

DELEZENNE et FROUIN. — La sécrétion physiologique du suc intestinal. Action de l'acide chlorhydrique sur la sécrétion duodénale. — C. R. Société de Biologie, LIV, 1902, 896.

DELOCH. — Ergebniss der Duodenal son dierung. — *Mitt. a. d. Grenzgeb. der Med. und Chir.*, Bd 35, 1922.

— Zur Funktion fürfing der aüsseren Pankreassekretion durch Untersuchung des Duodenalsaftes. — *Archiv. f.* Verdam. Krankheiten, Band XXX, page 27.

EINHORN. — A new method of testing the function of the digestive apparatus. — *Medic. Record*, 10 février 1906.

— A new method of Estimating the permeability of the Pylorus and an Attempt at Testing the Pancreatic Function directly. — *New-York Med. Journal*, 20 juin 1908.

— Dilatation pylorique sans opération. — *Archives des maladies de l'appareil digestif*, 1912, p. 301.

— The duodenal tube and its possibilities, W. B. Saundus Company, 1920. — Philadelphie and London, in-8°.

— Examen direct du contenu duodénal et de la bile dans le diagnostic de l'état de la vésicule biliaire et des affections pancréatiques. — *Archives des maladies de l'appareil digestif*, 1914-1915.

— Examen fractionné du liquide duodénal dans l'ulcère peptique; étude de 40 cas. — *Journ. of the amer. med. Assoc.*, t. LXXVII, n° 19, 5 nov. 1921.

— The fractionnal examination of the duodénal contents. — *American Journal of the medical sciences*, déc. 1918.

— Studies of the action of various sals on the Liver after their Indraduction into the duodenum. — *New-York med. Journ.*, 19 février 1921.

EINHORN et JACOB ROSENBLOOM. — A study of the Duodenal Contents in Man. — *Archives of Intern. Medecine*, déc. 1919, p. 466.

ENRIQUEZ et HALLION. — Acquisitions récentes sur la digestion intestinale. Sécrétine et Entérokinase. — *Presse Médicale*, 13 décembre 1902.

— Recherches nouvelles sur la sécrétine. — *Presse Médicale*, 24 janvier 1903.

— Réflexe acide de Pawloff et secrétine. Mécanisme humoral commun. — C. R. Société de Biologie, 14 février 1903, p. 2-33.

FALLOISE. — Action de l'acide chlorhydrique introduit dans l'intestin sur la sécrétion biliaire. — *Bulletin de l'Académie Royale de Belgique*, 1903, VIII, 757-791.

FAROY. — Maladies du pancréas : in Foie et Pancréas. Collection Sergent, Ribadeau-Dumas, L. Babonneix. Tome XII, Maloine et fils, Paris, 1923.

FEINSTEIN. — Le tubage duodénal dans les ictères. — Thèse Paris, 1922.

FOLIN et DENIS. — Nitrogene determination by direct Nesslerization. — *Journal of Biological Chemistry*, 1916, XXVI, 473.

FOLIN et WU. — A System of blood Analysis. — *Journal of Biological Chemistry;* 38, 81, 1919.

FRIDENWALD et SINDLER. — Fractional analysis of the duodenal contents in normal individuals. — *Journal of the American Medical Association*, 5 nov. 1921, p. 1469, LXXVII, n° 19.

FRONZIG. — Sur l'emploi de l'épreuve de Schmidt pour l'étude de la fonction du pancréas. — *Zeitschriff fin Klinische Medizin, Berlin*, 1913, LXXVII, fasc. 1 et 2, p. 40-49.

FROUIN. — Action directe et locale des acides, des soudes, de l'éther, du chloral introduits dans une anse intestinale. Action à distance de ces solutions sur la sécrétion entérique. — C. R. de la Société de Biologie, 1904, LVI-461.

GAULTIER. — Essai de coprologie. Exploration fonctionnelle de l'intestin par l'examen des fèces. — Paris, 1905.

— Les maladies du duodénum et leur traitement. — Paris, Baillère, 1910.

— Technique pratique de l'examen des fèces. — *Paris Médical*, mai 1912, u. 581.

— Précis de coprologie clinique. — Paris, Baillère, 1914.

— Technique de l'exploration du tube digestif. — Paris, Baillère, 1921.

GAULTIER, ROCHE et BARATTE. — Le chimisme duodénal étudié parallèlement par l'examen du suc duodénal et l'analyse coprologique. — *Paris Médical*, 9 août 1919.

GLATZ. — Du chimisme duodénal, de sa valeur comparative avec les procédés d'examen indirect des fonctions pancréatiques. — *Arch. des maladies de l'appareil digestif*, 1914, p. 121.

GOIFFON. — *Manuel de Coprologie clinique*. — Paris, Masson, 1921.

GOSSET et LŒWY. — Valeur diagnostique de l'exploration des voies biliaires au moyen du tubage duodénal. — *Bull. et mém. de la Société de Chirurgie*, t. XLVIII, n° 6, 21 février 1922.

GROSS. — A duodenal tube. — *New-York Medical Journal*, 8 janvier 1910.

HEDON (E. et L.). — Propriétés protéolytiques de l'extrait de muqueuse intestinal de chien dépancréatisé et effet de l'addition d'une minime quantité de suc pancréatique. — C. R. Société de Biologie, 20 avril 1923, LXXXVIII, p. 1062.

HEMMETER. — Versuche über die Intubation des Duodenums. *Arch. für Verdauungskrankheiten*, 1897, Bd 2, p. 85.

HESSE. — Les ferments pancréatiques chez l'enfant. — *American journal of diseas of Children*, octobre 1912.

JUBE. — Le tubage duodénal. — *Journal de méd. de Paris*, XLI, 1922, n° 46, 16 nov., p. 921.

KATSCH. — Pour le diagnostic duodéno-pancréatique. — Klinische Wochenschriff, n° 39, 24 septembre 1922, p. 1804.

— Le diagnostic des formes frustes de pancréatites, t. IV, n° 7, 12 février 1925.

KAUTOROWICZ. — Nouvelle méth. pour déceler et enregistrer l'action des ferments protéolytiques. — *Münchener medizinische Wochenschrift*, 12 novembre 1912, n° 46, p. 2496.

KRIEGER. — Theoretisches und Klinisches über die Pancreasfermente in den Faces un in Duodenalsaft, ins besondere über den Nachweis des Trypsins. — *Arch. f. Verdauungskrankheiten*, XXVI, 1920, n° 56, p. 351.

— Quelle est la valeur du suc duodénal pour le diagnostic des affections intestinales. — *Zeitsch. fü Klin. Med.*, Bd. 92, 1921.

— *Zeitschrift. f. Klini. Medical*, Bd. XCII, S. 259.

KUHN. — Sondierungen am magen Pylorus und Duodenum des Menschen. — *Arch. f. Verdauungskrank.*, 1898, p. 19.

LANGANKE EVA. — Untersunchungen über die Fermente des Pankreas vor und nach injektion von âtter in duodenum. — *Klinische Wochenschrift*, n° 29, 15 juillet 1922, p. 1458.

LABBÉ (MARCEL), NEPVEUX et ADLESBERG. — Exploration fonctionnelle du pancréas pour examen du suc pancréatique obtenu par la sonde duodénale après injection d'éther. — *Arch. maladies de l'appareil digestif*, tome XV, n° 9, novembre 1925.

LANGER. — La réaction de Cammidge et sa signification pour le diagnostic des maladies du pancréas. — *Wiener Klin. Woch.*, 1913, n° 9.

LUEDERS, BERGIM AND REHFUSS. — Quantitative Determination of enzyme activity in duodenal Fluids. — *The american Journal of the Medical Sciences*, octobre 1923, vol. CLXVI, 619.

LYON. — Can the gallbladder, biliary ducts and Liver be medically drained ? — *The Americ. Journal of the Medical Sciences*, octobre 1920.

— Non surgical drainage of the Gall Tract. Lea and Feliger. — Philadelphia and New-York, 1923.

MANDELBAUM. — Neun Methoden sum Nachweis protéolitychen Fermente und deren Antiferment. — *Münch. med. Woch.*, n° 23, p. 2215, 1909.

MATKO. — Contribution à l'étude quantitative des fonctions pancréatiques. — *Archiv. fur Verdauungskrankheiten*, B. XIV, novembre 1913.

MAUBAN. — Caractères biologiques et chimiques du liquide duodénal dans les ictères. — C. R. de la Soc. de Biol., 1er mai 1920.

MELTZER et AUER. — *American Journal of medical sciences*, 1917, t. CLIII.

MILOCHEWITCH. — L'épreuve de Meltzer-Lyon. — Thèse Paris, 1925.

MOREL et TERROINE. — Variations de l'alcalinité et du pouvoir apolytique du suc pancréatique au cours des sécrétions provoqués pour les injections de sécrétine. — C. R. de la Société de Biologie, 1909, t. LXVII, p. 36.

MULLER. — Ueber den Normalen Koth. des Fleischfressers. — Z. B., 1884, XX, 327.

PARMENTIER et CHABROL. — Examen du suc gastrique et du suc duodénal. — Pathologie du pancréas, in Nouveau Traité de médecine de Roger, Widal et Teissier, fasc. XV, p. 61.

PALEWSKY. — The examination of the Gastroduodenal Tract. — *Interstate Medical Journ.*, 1914, p. 977.

PENAU et SIMONNET. — Secrétion duodénale et insuline. — *Bulletin de la Soc. de Chimie Biologique*, t. VII, 1er janvier 1925, p. 17-25.

POPIELSKI. — Ueber die physiologische Wirnung und chemische natur des Sekretions. — *Centralblatt für Physiologie*, 1905, t. XIX, p. 801.

RATHERY et CAMBASSÉDÈS. — Le tubage du duodénum dans les ictères chroniques. — *Bull. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 15 juin 1921, p. 855.

RISOLIA et TOBRAS. — L'épreuve de Meltzer-Lyon avant et après la cholécystectomie. — *Revista de la Association medica Argentina*, septembre 1924, n° 236.

ROGER. — Physiologie normale et Pathologie du Foie. — Masson et Cie, Paris, 1922.

ROGER et BINET. — Le pouvoir lipasique des sucs pancréatique de Biologie, 15 octobre 1921.

ROUX et SAVIGNAC. — Pouvoir antitryptique du sérum sanguin et intestinal. Influence de la bile. — C. R. de la Soc. dans les cancers de l'appareil digestif. — *Arch. des mal. de l'app. digestif et la nutrition*, décembre 1910 et août 1912.

SANTE PISANI. — L'exploration directe des fonctions du duodénum dans ses rapport avec la clinique. — *Arch. des mal. de l'appareil digestif*, t. VIII, 1914-1915, juillet 1915, p. 521.

SCHMIDT. — Fœcesgährung. — *Deutsches Archiv. für Klin. Med.*, 1897.

— Die fœces des Menchen. — Berlin, 1902.

— Klinik der Darmkrankheiten. — *J. F. Bergman Wiesbaden*, 1912.

SILVERMAN AND DENIS. — The influence of food intake on the enzymatic concentration of human intestinal contents obtained from a duodenal fistula. — *Arch. of Internal Medicine*, vol. 35, n° 3, 15 mars 1925.

Skarynska (Marie). — Sur la sécrétine comme agent de la sécrétion du pancréas. — C. R. Société de Biologie, XC, n° 19, p. 1479, 3 avril 1924.

Stepp. Giessen. — Ueber gewinnung von Gallenblaseintalt mittels der Duodenalsonde durch Einspritzung von Witte. Peptonelosung in Duodenum. — *Zeitsch. f. Klin. Med.*, 1920, Bd. 89.

Stepp et Duttmann. — Ueber die gewinnung von Gallenblasenhalt mittels der Duodenalsonde. — *Klinische Woch.*, n° 34, 24 août 1923, p. 1587.

Stevenin. — Le pouvoir antitryptique du sérum sanguin. — Thèse Paris, 1911.

Villaret et Bezançon. — Etude clinique et physiologique d'une fistule pancréatique. — *Arch. des mal. de l'appareil digestif*, octobre 1925, n° 8, p. 751.

Valtarelt. — Ueber die Untersuchung des Pankreassaftes beim Menschen und einer der quantitativen Trypsin. — *Bestimmung Müncher. med. Wochensch.*, 1907, p. 403.

Weil. — Etude clinique de la fonction pancréatique par le tubage duodénal. — *Bruxelles Médical*, 17 octobre 1924.

Wertheimer. — De l'action des acides et du chloral sur la sécrétion biliaire. — C. R. Société de Biologie, 1903,

Mâcon. — Imp. Commerciale Perrette.